

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DÉBORA CRISTINA FONTES LEITE**

Estudo dos indivíduos heterozigotos para doença falciforme  
identificados na triagem neonatal em Sergipe

Aracaju/SE

2016

DÉBORA CRISTINA FONTES LEITE

Estudo dos indivíduos heterozigotos para doença falciforme  
identificados na triagem neonatal em Sergipe

Tese apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de  
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Cipolotti

Aracaju/SE

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Leite, Débora Cristina Fontes

L533        Estudo dos indivíduos heterozigotos para doença falciforme identificados na triagem neonatal em Sergipe / Débora Cristina Fontes Leite ; orientadora Rosana Cipolotti. – Aracaju, 2016.

75 f.: il. Color.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Hemoglobinopatias. 2. Traço Falciforme. 3. Triagem Neonatal. 4. Distribuição Espacial da População. I. Cipolotti, Rosana, orient. II. Título.

CDU 616.155.194

**DÉBORA CRISTINA FONTES LEITE**

**ESTUDO DOS INDIVÍDUOS HETEROZIGOTOS PARA DOENÇA FALCIFORME  
IDENTIFICADOS NA TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE**

Tese apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade Federal  
de Sergipe como requisito parcial à obtenção  
do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

---

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Cipolotti**

---

**2º Examinador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima**

---

**3º Examinador: Prof. Dr. Paulo Saquete**

---

**4º Examinador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Simone Viana**

---

**5º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Q. Gurgel**

**Dedico este trabalho às crianças com doença falciforme e suas famílias. A elas nosso carinho e respeito.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus sempre, por tudo e em tudo.

À minha família; meus pais, João da Costa Fontes e Josefa Fontes (*in memoriam*), maiores mestres da minha vida; meu esposo, Cícero Mendes Leite, companheiro de todas as horas; meus filhos, João Guilherme, Maria Júlia e Pedro Henrique Fontes Leite, razão de todos os meus esforços.

À minha orientadora, doutora Rosana Cipolotti, pelo incentivo e paciência.

Agradeço ao professor José Rodrigo Silva, do departamento de Estatística da Universidade Federal de Sergipe.

Aos meus amigos Sílvia Fernanda Tanzillo, Carlos Izidório, Helga Machado e Izailza Matos pelo incentivo nos momentos de desânimo.

A minha amiga, Andrea Carvalho, pela tradição nas revisões.

Aos colaboradores do Laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

E a todos que neste período estiveram contribuindo direta ou indiretamente para este tempo de crescimento.

Muito Obrigada!

*“Minha terra é lá bem longe  
Das bandas de onde o sol vem;  
Esta terra é mais bonita,  
Mas à outra eu quero bem!”*

(Castro Alves, A Canção do Africano)

## RESUMO

As hemoglobinopatias são alterações genéticas de alta frequência populacional. Com a triagem neonatal identificamos tanto os casos homozigotos (doentes), quanto os heterozigotos (portador sadio). O presente estudo tem como objetivo identificar a distribuição espacial da presença do portador de Hemoglobina S (HbS) em Sergipe a partir da triagem neonatal universal e avaliar o conhecimento a respeito das hemoglobinopatias, nos familiares dos lactentes heterozigotos identificados na triagem neonatal durante orientação genética realizada na entrega dos resultados do exame. A amostra estudada constituiu-se de todos os indivíduos nascidos em Sergipe, de outubro de 2011 a outubro de 2012, e que tenham sido submetidos à triagem neonatal pelo Sistema Único de Saúde. A coleta dos exames foi realizada nas unidades básicas de saúde e encaminhadas ao Laboratório do Hospital Universitário onde foram analisadas. Os familiares de pacientes com traço falciforme (TF) eram convocados a participar de uma reunião, onde foi realizada a entrega do exame, e aplicado questionário sobre o conhecimento da doença e TF antes e após a orientação. A análise da distribuição espacial dos indivíduos heterozigotos para HbS foi realizada através autocorrelação espacial (Índice de Moran). Para avaliação do conhecimento sobre as hemoglobinopatias, o número de acertos total do questionário antes e após foi utilizado o teste de Wilcoxon e cada questão foi realizado o teste de Mc Nemar. Dentre os 32.906 exames realizados, 1.202 apresentaram alguma alteração do padrão da hemoglobina. Observou-se correlação positiva entre o percentual de negros e pardos dos municípios e a incidência de TF, mas correlação negativa quando apenas o percentual de negros era considerado. Na análise da distribuição de heterozigotos no estado de Sergipe, realizada pela autocorrelação foram identificadas 3 regiões no estado com maior frequência da HbS. Dos 1.202 indivíduos identificados com TF apenas 290 familiares compareceram à orientação genética. O conhecimento da população estudada a respeito das hemoglobinopatias foi limitado. Mesmo sabendo da necessidade de realização da triagem neonatal, grande parte dos entrevistados desconhece quais são as doenças pesquisadas pelo exame. Entretanto, conseguiram assimilar informações com a estratégia utilizada.

Palavras - chave: hemoglobinopatias, traço falciforme, triagem neonatal, distribuição espacial, orientação genética.



## ABSTRACT

Hemoglobinopathies are genetic alterations of high population frequency. Neonatal screening identified both homozygous cases (patients) and heterozygotes (sound carriers). This study aims to identify the spatial distribution of the HbS carriers (SCT) in Sergipe from universal newborn screening and evaluate knowledge about hemoglobinopathies in heterozygous families for genetic counseling performed in the delivery of the results of neonatal screening. The sample consisted of all individuals born in Sergipe, from October 2011 to October 2012, that have been submitted to neonatal screening by the National Health System. Tests were carried out in basic health units and forwarded to the University Hospital Lab where they were analyzed. The relatives of patients with SCT were called to attend the meeting where the delivery of the examination was made, and answered the questionnaire on knowledge of sickle cell disease and trait, before and after orientation. Analysis of the spatial distribution of individuals heterozygous for hemoglobinopathies was performed using spatial autocorrelation (Moran index). To evaluate the number of total hits questionnaire before and after we used the Wilcoxon test and each question was performed McNemar test. Among the 32,906 examinations, 1,202 showed abnormalities standard hemoglobin. There was a positive correlation with the percentage of blacks and mulattos county and the incidence of SCT and a negative correlation with the percentage of blacks in the cities. In heterozygous distribution analysis of the state of Sergipe conducted by autocorrelation were identifying three regions in the state more frequently to HbS. Of the 1,202 individuals identified with SCT only 290 families attended the genetic counseling. The knowledge of the study population regarding hemoglobinopathies are limited. Even though the need for neonatal screening, the majority of respondents is unaware of what the diseases surveyed by examination. However, they managed to assimilate information with the strategy used.

**Keywords:** Hemoglobinopathies, sickle cell trait, newborn screening, spatial distribution, genetic counseling.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AF - anemia falciforme

AG - aconselhamento genético

DF - doença falciforme

EUA - Estados Unidos da América

Hb - hemoglobina

HbA - hemoglobina A

HbAS - indivíduo heterozigoto AS

HbF - hemoglobina fetal

HbS - hemoglobina S

HbSS = indivíduo heterozigoto SS

PNTN - Programa nacional de triagem neonatal

RFLP - *restriction fragment length polymorphisms*

TF - traço falciforme

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Definição.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Frequência Populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina no mundo.....</b>	<b>16</b>
2.2.1. Na África.....	16
2.2.2. Na Europa e Ásia.....	17
2.2.3. Nas Américas.....	18
2.2.4. No Brasil.....	20
<b>2.3. Formação étnica de Sergipe.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4. Triagem neonatal universal para hemoglobinopatias.....</b>	<b>23</b>
2.4.1. Triagem de heterozigotos para hemoglobinopatias.....	23
<b>2.5. Aconselhamento genético.....</b>	<b>25</b>
2.5.1. O conceito atual de aconselhamento genético.....	25
2.5.2. Aconselhamento genético e hemoglobinopatias.....	26
<b>2.6. Geoprocessamento e Análise Espacial.....</b>	<b>27</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Geral.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Específicos.....</b>	<b>30</b>
3.2.1. Artigo 1.....	30
3.2.2. Artigo2.....	30
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1. Método artigo 1.....</b>	<b>31</b>
4.1.1. Delineamento do estudo e população.....	31
4.1.2. Critérios de elegibilidade .....	31
4.1.3. Critérios de exclusão.....	31
4.1.4. Procedimento de coleta de dados.....	31
4.1.5. Variáveis estudadas.....	31
4.1.6. Análise estatística.....	32
4.1.7. Considerações éticas.....	33
<b>4.2. Método artigo 2.....</b>	<b>34</b>
4.2.1. Delineamento do estudo e população.....	34

4.2.2. Coleta de dados.....	34
4.2.3. Análise estatística.....	34
4.2.4. Considerações éticas.....	35
<b>5. ARTIGOS.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1. Distribuição Espacial dos indivíduos heterozigotos para hemoglobina S identificados através da triagem neonatal em Sergipe, região nordeste do Brasil.....</b>	<b>36</b>
<b>5.2. Avaliação do conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos diagnosticados por triagem neonatal.....</b>	<b>53</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>65</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>77</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias, ou doenças da hemoglobina, são condições hereditárias caracterizadas por mutações dos genes das globinas humanas, levando a alterações quantitativas da sua síntese ou à formação de hemoglobinas estruturalmente anormais, comprometendo a sua função. São as doenças genéticas mais comuns na espécie humana (JOYANES, 2006).

A mais frequente das hemoglobinopatias, a doença falciforme (DF), decorre da substituição de um ácido glutâmico, localizado na sexta posição da cadeia  $\beta$  da hemoglobina, por uma valina, resultando na hemoglobina S (HbS). A HbS pode combinar-se de quatro maneiras principais: traço falciforme (TF) ou heterozigoto (HbAS); anemia falciforme (AF) ou homozigoto (HbSS); talassemia heterozigótica, e HbS/HbX heterozigoto duplo (combinada a outra hemoglobinopatia) (JOYANES, 2006). O TF constitui uma condição relativamente comum e clinicamente benigna em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para a hemoglobina A (HbA) e do outro o gene para a HbS (BANDEIRA, 2008).

A triagem neonatal universal tem como principal objetivo reconhecer os casos de doença falciforme o mais breve possível, iniciando os protocolos de atenção a esta população que comprovadamente aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida destes pacientes (YAWM et al, 2014). No entanto, a triagem neonatal também reconhece os indivíduos heterozigotos, possibilitando estabelecer sua frequência na população (BOMBARD, 2012).

Em Sergipe, a triagem neonatal universal para hemoglobinopatias iniciou-se em outubro de 2011, com a segunda etapa do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), tornando possível o reconhecimento da frequência da HbS no território.

A compreensão da distribuição dos indivíduos homozigotos e heterozigotos constitui-se em um aliado na elucidação de questões de planejamento em saúde. Uma das ferramentas utilizadas, o geoprocessamento, aliado às análises espaciais para os sistemas de vigilância à saúde, produz mapas que permitem visualizar a concentração de casos, sendo coerente com um conceito epidemiológico de vigilância do espaço (LAPA, 2001).

O conhecimento da incidência das hemoglobinopatias, realizada através da triagem neonatal, associado as análises espaciais, poderá nortear e subsidiar a construção de estratégias para a assistência, acompanhamento, prevenção e controle da doença, visando à

promoção da saúde e a melhoria da qualidade de vida das pessoas com esta enfermidade e seus familiares.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Definição**

As hemoglobinopatias constituem um grupo heterogêneo de doenças causadas por uma interrupção do padrão normal de expressão dos genes. Cerca de 7% da população mundial é portadora de genes subjacentes a tais distúrbios (WEATHERALL, 2001).

As hemoglobinopatias podem ser divididas, fundamentalmente, em dois grupos (SONATI, 2008):

- a) as variantes estruturais, em que a alteração na estrutura da hemoglobina se dá pela substituição de um aminoácido em uma de suas cadeias polipeptídicas e
- b) por deficiências de síntese ou talassemias, em que ocorre desequilíbrio na produção de uma ou mais cadeias da globina.

As doenças falciformes são caracterizadas pela presença da HbS nos eritrócitos (WEATHERALL, 2001). Os indivíduos heterozigotos para a HbS (HbAS), também chamados de portadores do TF, são clinicamente assintomáticos. Já os indivíduos homozigotos (HbSS) apresentam uma anemia hemolítica crônica conhecida como anemia falciforme. As consequências do intenso processo de falcização nesses indivíduos são variáveis e dependem de vários fatores, entre eles da quantidade de hemoglobina fetal (HbF) residual que eles possuem (TOMÉ, 2000).

Os pacientes comumente apresentam uma anemia hemolítica crônica acompanhada da oclusão de pequenos vasos sanguíneos, o que leva a lesão tecidual isquêmica, dor, infarto e necrose de diversos órgãos (CLARKE, 2000).

## **2.2. Frequência populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina no mundo**

### **2.2.1. Frequência populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina na África**

As anemias hereditárias por alterações da hemoglobina apresentam alta prevalência em todo o mundo. O gene da HbS tem uma ampla distribuição nos vários continentes, sendo mais elevada nos países da África equatorial, Arábia, Índia, Israel, Turquia, Grécia e Itália. Nesses países, a prevalência pode chegar a até 50% em algumas regiões (NAOUM, 2000).

A mutação, que deu origem à célula falciforme, provavelmente ocorreu em pelo menos cinco regiões diferentes durante o processo evolutivo da espécie humana (PIEL, 2013). As análises realizadas pela técnica de RFLPs (*Restriction Fragemnt length polymorfisms*), ou polimorfismos no comprimento de fragmentos, permitiram identificar esses processos mutacionais independentes por meio de análises moleculares efetuadas nos genes da globina beta em diferentes populações, que resultaram no conhecimento dos haplótipos da HbS (NAOUM, 2004).

Assim, foi possível identificar que existem cinco pontos geográficos a partir dos quais o gene da HbS se difundiu para quase todas as regiões do globo terrestre. Esses pontos são: Senegal, caracterizado pelo haplótipo Senegal; República Centro Africana e Sudeste da África, haplótipo Bantú; Benin, e Região Central, Norte e Oeste da África, cujas populações apresentam o haplótipo Benin; Camarões, onde identificou-se o haplótipo Camarões; e Arábia Saudita e Índia (região central e sudeste), caracterizadas pelo haplótipo Árabe-Indiano (NAOUM, 2000).

A elevada prevalência do gene da HbS na África se deve a dois fatores caracterizados a princípio pelo local onde ocorreu a mutação, a seguir, pela seletividade da HbAS frente à malária, conhecida por hipótese da malária (PIEL, 2010).

A África é um continente caracterizado por países habitados por grande número de tribos onde predominam a ausência de miscigenação inter-tribal. É certamente por essa razão que a prevalência do gene da HbS varia consideravelmente num mesmo país, conforme mostra o quadro 1 (NAOUM, 2004).



Quadro 1 – Incidência de heterozigotos para doença falciforme nos Países Africanos, por ordem alfabética, 2004.

<b>País</b>	<b>Incidência de Hemoglobina AS (%)</b>
<b>África do Sul</b>	<b>1 a 20</b>
<b>Angola</b>	<b>8 a 40</b>
<b>Argélia</b>	<b>1 a 15</b>
<b>Botswana</b>	<b>0 a 1</b>
<b>Camarões</b>	<b>1 a 30</b>
<b>Congo</b>	<b>7 a 30</b>
<b>Egito</b>	<b>0 a 1</b>
<b>Etiópia</b>	<b>0 a 1</b>
<b>Gabão</b>	<b>8 a 30</b>
<b>Gana</b>	<b>3 a 25</b>
<b>Libéria</b>	<b>1 a 30</b>
<b>Líbia</b>	<b>1 a 40</b>
<b>Madagascar</b>	<b>1 a 20</b>
<b>Mali</b>	<b>5 a 25</b>
<b>Marrocos</b>	<b>1 a 7</b>
<b>Moçambique</b>	<b>1 a 40</b>
<b>Níger</b>	<b>5 a 25</b>
<b>Nigéria</b>	<b>1 a 40</b>
<b>República Centro Africana</b>	<b>2 a 25</b>
<b>Senegal</b>	<b>3 a 15</b>
<b>Somália</b>	<b>0 a 1</b>
<b>Sudão</b>	<b>1 a 15</b>
<b>Tanzânia</b>	<b>1 a 40</b>
<b>Tunísia</b>	<b>1 a 2</b>
<b>Zâmbia</b>	<b>1 a 30</b>

Fonte: NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Doença das Células Falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.

#### 2.2.2. Frequência populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina na Europa e Ásia.

A difusão do gene da HbS nos continentes europeu e asiático ocorreu de diferentes formas, por movimentos imigratórios da África para a Ásia ao longo de pelo menos 5 mil anos de evolução da espécie humana, por conquistas realizadas pelo Império Romano em algumas regiões da África, e por comércio de escravos para o leste europeu e península ibérica (PIEL, 2010). Em alguns países da Europa e Ásia a prevalência do gene da HbS alcança valores próximos ao observado na África, o que se verifica em algumas ilhas gregas e em grupos étnicos da Turquia, Síria, Arábia Saudita, Israel e Índia (NAOUM, 20004). Como foi observado no continente africano, em alguns países da Europa e Ásia foram observadas

expressivas diferenças entre suas populações (Quadro 2). Essa diferença discrepante em um mesmo país se deve ao alto grau de amíxia (ausência de miscigenação entre diferentes raças ou grupo étnicos), fato que favorece a baixa ou a alta prevalência da HbS em determinadas regiões de um mesmo país (Naoum, 2004).

Quadro 2 - Incidência de heterozigotos para doença falciforme em seis países europeus e 14 asiáticos, por ordem alfabética, 2004.

<b>País</b>	<b>Incidência de Hemoglobina AS (%)</b>
<b>Europa</b>	
Chipre	<b>0 a 1</b>
Grécia	<b>0 a 30</b>
Itália (Sicília)	<b>1 a 13</b>
Turquia	<b>1 a 35</b>
Portugal	<b>0,5 a 1</b>
Espanha	<b>0,5 a 5</b>
<b>Ásia</b>	
Arábia Saudita	<b>1 a 35</b>
Bahrain	<b>0 a 2</b>
Emirados Árabes	<b>0 a 2</b>
Índia	<b>1 a 35</b>
Israel (árabes)	<b>1 a 40</b>
Israel (judeus)	<b>0 a 1</b>
Irã	<b>0 a 1</b>
Iraque	<b>1 a 25</b>
Jordânia	<b>4 a 6</b>
Kwait	<b>1 a 6</b>
Líbano	<b>0 a 1</b>
Omã	<b>0 a 5</b>
Paquistão	<b>0 a 1</b>
Síria	<b>4 a 25</b>

Fonte: NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Doença das Células Falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.

### 2.2.3. Frequência populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina nas Américas.

A introdução do gene da HbS nas Américas foi realizada por meio de escravos africanos, não tendo sido relatado caso de HbS entre os nativos americanos (FLINT et al, 1993).

Em uma das mais completas avaliações sobre a prevalência de HbAS na América Central, realizada em 1988 por German Saenz (SAENZ et al, 1988) foi possível verificar que

os resultados entre negros se estabelecia próximo ao verificado em alguns países da África (Quadro3). No Caribe, a prevalência média de HbAS foi de 8%, com expressiva frequência entre negros. Na América do Norte, em especial nos Estados Unidos (EUA), a segregação racial entre negros e brancos impôs uma volumosa população verdadeiramente negra, constituída por uma sociedade bem organizada e engajada dentro de valores sócio-culturais também bem definidos (WAILOO, 2001). Nesta população de afro-descendentes norte-americanos, a prevalência de HbAS é variável entre 6 e 15%, e a prevalência média de nascimentos de crianças negras com anemia falciforme é de um caso para cada 500 (CAVALCANTI, 2011). Estudo efetuado no México revelaram que a HbAS estava presente, em média, 1% entre brancos e 9% entre os afro-descendentes (PIEL,2014).

Quadro 3 - Valores médios de incidência de heterozigotos para doença falciforme em cinco países da América Central, em populações especificadas por branco, negro e mestiço, 2004.

País	Incidência de Hb AS (%)		
	Branco	Negro	Mestico
<b>Costa Rica</b>	0,84	10,9	4,4
<b>El Salvador</b>	1,65	-	-
<b>Guatemala</b>	-	18,0	-
<b>Honduras</b>	-	10,0	-
<b>Panamá</b>	4,5	15,3	-

Fonte: NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Doença das Células Falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004.

Na América do Sul, a prevalência da HbS se caracteriza por um aspecto muito específico devido à introdução significativa do negro africano apenas no Brasil, Colômbia, Venezuela, Suriname e Guiana Francesa. Por outro lado, países como a Argentina, Bolívia, Chile, Equador, Paraguai, Peru e Uruguai tiveram maior influência da miscigenação entre os colonizadores espanhóis e indígenas, com pouquíssima ou insignificante participação do negro na composição de suas populações. Por essa razão, a prevalência média de HbAS nas populações venezuelanas e colombianas é por volta de 2,5%; entre negros e descendentes afros, em ambos países, a HbAS é variável entre 9% (Venezuela) e 15% (Colômbia). Na Guiana Francesa e Suriname, com população predominantemente negra a frequência de portadores de HbAS atinge 18 e 22%, respectivamente. Na Argentina, Bolívia, Chile, Equador, Paraguai, Peru e Uruguai, a prevalência de HbAS está abaixo de 1% (NAOUM, 2004).

Na figura 1, os pontos de dados em azul representam locais com ausência de identificação de HbS e em vermelho a presença da HbS (PIEL, 2013).

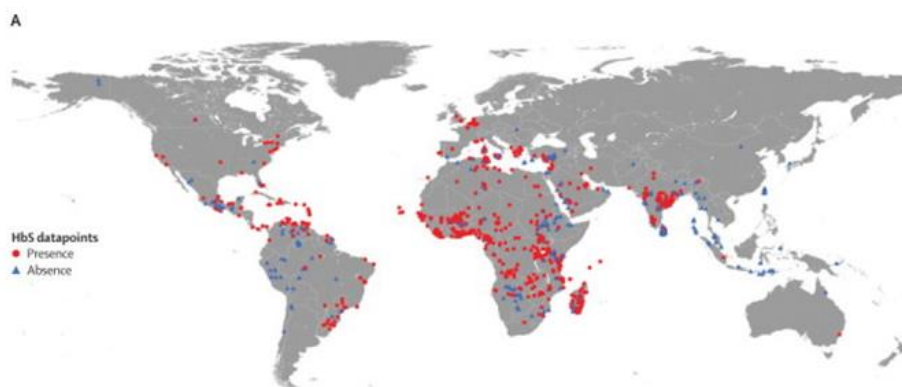


Figura 1 – Distribuição da hemoglobina S em todo o mundo, 2013.

Fonte:PIEL, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet. 2013 Jan 12; 381(9861): 142–151.

#### 2.2.4. Frequência populacional e distribuição geográfica dos distúrbios da hemoglobina no Brasil.

O gene da HbS foi difundido de forma heterogênea no Brasil ao longo de aproximadamente 300 anos de tráfico de escravos africanos (ZAGO, 2001). A formação étnica da população brasileira está associada ao processo de colonização ao qual foi submetida. Inicialmente, portugueses, índios e negros africanos e, posteriormente, devido as necessidades de povoação, outros povos imigraram para o Brasil, tais como italianos, japoneses, tailandeses, gregos, chineses, filipinos, malasianos, cipriotas - gregos, árabes jordanianos, indonésios, espanhóis, canadenses e outros povos africanos. Esses povos apresentam originalmente genes para as hemoglobinas anormais com frequências variadas, de modo que qualquer análise da prevalência das anemias hereditárias deve levar em consideração os processos históricos de formação étnica da população a ser estudado (NAOUM, 2004).

A população brasileira apresenta diversidade nas origens raciais e, consequentemente, variado grau de miscigenação. Naoum et al (2004), estimam que no Brasil haja cerca de 7 milhões de heterozigotos para a HbS e 10 mil homozigotos, ou seja, com DF.

A associação entre a alta prevalência da AF em afrodescendentes com sua história de exclusão social, fruto da herança do regime escravocrata e sua posterior abolição sem contemplá-los com políticas de inclusão social, contribui para agravar o problema, pois determina a esses grupos até hoje, as piores condições de moradia, educação e saúde (RAMALHO, 2008).

A AF é a doença hereditária hematológica de maior prevalência no Brasil, sobretudo nas regiões que receberam maciços contingentes de escravos africanos, afetando a população negra, sendo observada também em decorrência de altas taxas de miscigenação, em parcela cada vez mais significativa da população caucasóide (ZAGO, 2001).

A frequência do TF varia de 2% a 8%, conforme a intensidade da população negra em cada região. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos é de 2%, valor que sobe cerca de 6-10% entre negros (MURAO, 2007; ZAGO, 2001).

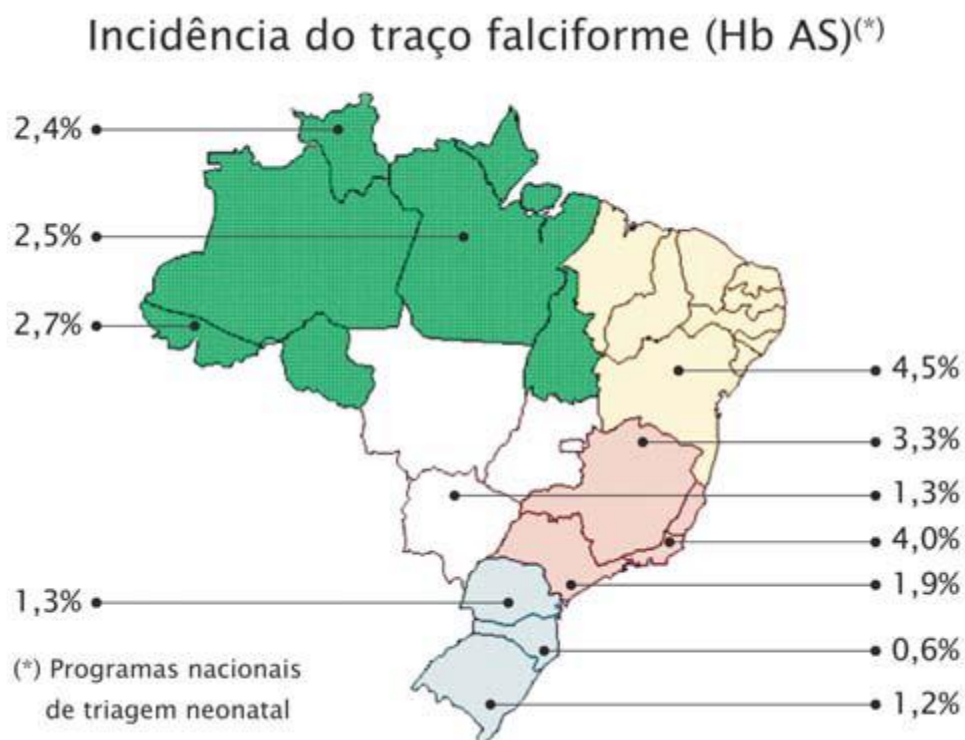


Figura 2 – Incidência de heterozigotos para doença falciforme nos estados brasileiros, 2007.  
Fonte: MURAO, M.; FERRAZ, M. H. Sickle cell trait – heterozygous for the hemoglobin S. Rev. bras.hematol. hemoter. 29(3):223-225, 2007.

### 2.3. Formação étnica de Sergipe

Na maioria das pequenas capitanias, assim como em Sergipe, não há fontes específicas para aprofundar um estudo sobre a procedência dos africanos que chegaram. Em Sergipe, sabe-se que estes vieram pelos portos da Bahia e de Pernambuco. A captura acontecia no interior do continente africano, em seguida eram trazidos para o ponto de embarque no litoral (MOTT, 1986).

Somente no começo do século XIX que se registrou um número mais significativo de escravos em Sergipe. Neste período calcula-se que os escravos chegaram a representar mais de um terço dos habitantes. Os cativos vinham principalmente do porto de Salvador, em direção à Vila de Estância, atual cidade de Estância. Todavia este percentual de negros em comparação aos homens livres ficou numa faixa de 20% (MOTT, 1986).

Com o fim do tráfico negreiro, a proporção de escravos livres em 1850 havia sido 25,5%. Em 1869, os cativos representaram 17,9% do total da população sergipana. Com a extinção do trabalho escravo houve uma redução para 5,6% devido a vários fatores, a exemplo das leis que emanciparam algumas classes de cativos (MOTT, 1986).

Na atualidade, estes dados são realizados por cor da pele declarada e não mais por ascendência como no século XIX, como observamos no Quadro 4 (IBGE, 2010).

Quadro 4 - População residente, quanto a cor da pele declarada, em Sergipe.

<b>Cor da pele declarada</b>	<b>População</b>	<b>%</b>
<b>Brancos</b>	583.428	34,6
<b>Negros</b>	184.054	10,9
<b>Pardos</b>	870.464	51,9
<b>Indígena</b>	18.896	1,1
<b>Amarelo</b>	25.708	1,5
<b>Total</b>	1.682.550	100

Fonte: IBGE, Censo Demográfico 2010.

## **2.4. Triagem neonatal universal para hemoglobinopatias**

A inclusão da pesquisa de hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), também conhecido como teste do pezinho, demonstrou ser um passo importante na diminuição da mortalidade por AF nos primeiros anos de vida, pois permite a identificação precoce desses indivíduos e a consequente introdução de profilaxia adequada para as infecções, como vacinas, antibióticos e seguimento ambulatorial regular (Di NUZZO, 2004). Em junho de 2001, o Ministério da Saúde brasileiro, por meio da portaria nº 822/01, efetivou a inclusão da triagem para hemoglobinopatias no PNTN, antes limitado à investigação da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito (RAMALHO, 2008).

Apesar do principal objetivo dos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias estar focado na detecção de recém-nascidos com doença falciforme, os métodos laboratoriais utilizados na triagem permitem detectar os portadores do traço, que constituem parcela significativa da população (MURAO, 2007).

As hemoglobinopatias possuem algumas peculiaridades quando comparadas aos demais distúrbios metabólicos investigados nos programas de triagem neonatal, que merecem ser levadas em consideração nos programas de saúde pública, como a grande frequência populacional e distintas possibilidades de resultado como homozigoto e heterozigoto (RAMALHO, 2008).

### **2.4.1. Triagem de heterozigotos para hemoglobinopatias**

A triagem simultânea de homozigotos e heterozigotos, indivíduos assintomáticos e que não desenvolverão anemia hemolítica, é um dos aspectos que merece maior atenção no programa de saúde pública (CANÇADO, 2007). Os heterozigotos, diagnosticados em grande quantidade, em decorrência da sua alta frequência populacional, correm o sério risco de serem rotulados erroneamente como doentes. Realmente, esta situação poderá causar aflição aos pais de recém-nascidos com HbAS, quando recebem a carta do serviço de triagem neonatal comunicando que a criança é portadora do “traço falciforme” (BOMBARD, 2012).

De imediato, eles podem entender que a criança é portadora de deficiência mental ou de outra alteração clínica importante, até que possam receber, em uma consulta médica, esclarecimentos a respeito do significado benigno do TF (CHRISTOPHER, 2012).

A confusão entre traço e doença foi um dos problemas sérios surgidos nos programas norte-americanos de prevenção da anemia falciforme iniciados no final da década de 60, fruto do despreparo dos legisladores, dos orientadores genéticos e, sobretudo, da imprensa (WILKIE,1994).

Essa confusão entre traço e doença acarretou sérios dissabores aos portadores norte-americanos do TF. Muitas companhias de seguro, por exemplo, excluía os heterozigotos AS, com base na teoria, nunca comprovada, de diminuição da sua expectativa de vida. Da mesma forma, muitas empresas não empregavam portadores do TF, com o falso argumento de que eles são mais vulneráveis a acidentes de trabalho. Até mesmo a Academia de Força Aérea dos EUA não permitia, até 1981, o ingresso dos portadores de TF (WILKIE, 1994).

No Reino Unido, foi elaborado um livro para treinamento das equipes e protocolo para a comunicação dos familiares de indivíduos com TF e fibrose cística, tendo como base para sua elaboração três trabalhos qualitativos. Foram avaliados os modelos possíveis de comunicação aos pais, a experiência dos profissionais de saúde para realizar a comunicação dos resultados, como também, a visão e percepção dos parentes ao receberem a notícia (KAI, 2009).

É muito importante que se esclareça para os pacientes, médicos e para a comunidade em geral, que o TF não é uma doença, não é uma forma atenuada da anemia falciforme e muito menos uma forma 'incubada' ou subclínica que pode se transformar em doença em determinadas circunstâncias (GUEDES, 2012).



## **2.5. Aconselhamento genético e hemoglobinopatias**

### **2.5.1. O conceito atual de aconselhamento genético**

O conceito desenvolvido em seminário pela Fundação Nacional de Genética da América do Norte e publicado por Fraser em 1974 (FRASER, 1974), foi referendado pela Associação Americana de Genética Humana em 1975 (MCKUSICK, 1975) e se tornou o conceito clássico de Aconselhamento Genético (AG), em que “o processo de comunicação que cuida dos problemas humanos associados à ocorrência ou recorrência de uma doença genética em uma família”. Este processo envolve a tentativa feita por uma ou mais pessoas treinadas apropriadamente a ajudar os indivíduos ou famílias a:

- a) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o provável curso da doença (prognóstico) e as medidas (tratamentos) disponíveis;
- b) avaliar como a hereditariedade contribui para a doença, e o risco de recorrência para determinados parentes;
- c) entender quais as opções que possuem perante o risco de recorrência, em relação à vida reprodutiva da família;
- d) escolher quais ações são mais apropriadas para eles, em vista dos riscos e dos objetivos de suas famílias, e agir de acordo com as decisões;
- e) obter o melhor ajustamento possível à doença do familiar afetado e/ou ao risco de recorrência da doença.

Esta definição ressalta a natureza do AG indo além do processo de diagnóstico médico da condição clínica, do estabelecimento dos riscos genéticos, e de que os conselheiros genéticos devem atuar como facilitadores de um processo complexo de entendimento do que está ocorrendo com a família e assim agindo para que os consulentes façam um processo de ajuste perante a nova situação a ser vivenciada pela família: a de ter um ou mais membros afetados por uma doença genética (GUEDES, 2012).

As doenças genéticas são as doenças da aflição: abortamentos, nati e neomortalidade, muitas vezes repetidas; defeitos congênitos de natureza física (malformações), mentais (deficiência mental) ou sensoriais (surdez e cegueiras congênitas), psicoses, cânceres familiares ou doenças de determinados órgãos ou sistemas que geralmente levam a limitações na qualidade ou duração da vida. Portanto, a doença genética é tudo que ninguém quer ter em

si ou na sua família e requer uma grande dedicação dos profissionais, que geralmente devem atuar em equipes interdisciplinares para o correto manejo de toda a situação gerada por estas doenças na família e na sociedade (PINA NETO, 2008).

#### 2.5.2. Aconselhamento genético nas hemoglobinopatias

A natureza incurável das hemoglobinopatias reforça a importância da sua prevenção. O AG, em um contexto educativo, pode contribuir para reduzir a sua incidência das doenças detectadas (ZAGO, 2001). Embora o objetivo principal do AG seja o de permitir a indivíduos e famílias a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação, ele pode ter, secundariamente, efeitos preventivos (RAMALHO, 2003).

O aconselhamento genético apresenta importantes implicações psicológicas, sociais e jurídicas; acarretando um alto grau de responsabilidade às instituições e aos profissionais que o oferecem. Assim sendo, é imprescindível que ele seja fornecido por profissionais habilitados e com experiência, dentro dos mais rigorosos padrões éticos e científicos (KAI, 2009).

A Portaria Ministerial do Brasil nº 822/01 regulamenta o seguimento das crianças diagnosticadas como portadoras de hemoglobinopatias em um ambulatório multidisciplinar especializado, sendo que um dos profissionais da equipe, preferencialmente um profissional médico, deverá ter recebido uma capacitação técnica em AG específico para Triagem Neonatal, em um serviço reconhecido de genética médica (RAMALHO, 2003).

Trata-se, portanto, de uma regulamentação tecnicamente correta e necessária, mas, frente ao pequeno número de serviços de genética médica com tais especificações existentes em nosso país, é importante verificar se o aconselhamento genético em muitos serviços, não ficará, na prática, sob a responsabilidade de profissionais sem habilitação. Esse fato poderá comprometer, já em curto prazo, o sucesso do programa (RAMALHO, 2003).

Enfatizar o caráter educacional e assistencial do aconselhamento genético, para quem o recebe, é um fator de enriquecimento do seu processo de tomada de decisões reprodutivas conscientes. A excessiva ênfase no caráter eugênico do aconselhamento genético, eventualmente dada por um profissional insuficientemente treinado em abordagens não diretivas, poderá desvirtuar os seus objetivos, transformando-o em um processo coercitivo, antiético e gerador de sentimento de culpa (PAIVA e SILVA, 1997).

O profissional que fornece o aconselhamento genético deve estar capacitado a esclarecer todas as dúvidas dos seus clientes, tanto aquelas referentes aos riscos de ocorrência

ou de recorrência do problema, quanto aquelas que dizem respeito ao diagnóstico, tratamento disponível e a sua eficiência, possíveis complicações clínicas, possibilidade de diagnóstico pré-natal, grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, custo do tratamento e locais que o oferecem (ACHARYA, 2009).

## **2.6. Geoprocessamento e Análise Espacial**

O uso de técnicas de análise espacial na Saúde Pública tem ajudado a compreender o perfil epidemiológico das doenças. As pesquisas quantitativas dos fenômenos que se manifestam no espaço utilizam-se da análise espacial associada a métodos estatísticos para investigar a ocorrência de correlações espaciais entre as unidades de análise, buscando identificar variáveis explicativas, como possíveis fatores de risco, objetivando compreender fenômenos relacionados à dinâmica da distribuição de doenças (CÂMARA 2001).

A análise da distribuição das variáveis no espaço e no tempo são aspectos fundamentais nas pesquisas na área da Geografia da Saúde, possibilitando verificar a ocorrência do padrão espacial das doenças, dos serviços de saúde e do ambiente relacionado a esses dois (MAGALHÃES, 2012).

Um exemplo pioneiro, onde intuitivamente se incorporou a categoria espaço às análises realizadas, foi feito no século XIX por John Snow. Em 1854, quando ocorreu em Londres uma das várias epidemias de cólera trazida da Índia, Snow associou a localização dos chafarizes com a ocorrência de cólera (CAMERON, 1983).

Estudos ecológicos têm mostrado importantes contribuições à epidemiologia, por apontar caminhos para investigar potenciais associações com as variações espaciais da ocorrência de doenças, além de possíveis padrões de morbi-mortalidade (ALMEIDA, 2009).

Em relação as hemoglobinopatias, o geoprocessamento tem proporcionado um levantamento da frequência da Hb S, estimativas anuais globais, regionais, nacionais e subnacionais de heterozigotos para HBS e homozigotos (PIEL, 2013). Também através do geoprocessamento foi possível identificar a forte relação entre a distribuição da HbS e as regiões endêmicas para malária (PIEL, 2010).

Como produto na análise espacial, os mapas possuem em última instância a finalidade de identificar os riscos. Apesar de apresentarem aparentemente um aspecto estático, refletem sinteticamente à complexidade das variáveis envolvidas, permitindo conhecer mais detalhadamente as condições de saúde da população no que concerne a situações de morbi-

mortalidade, podendo relacioná-las com suas possíveis causas, considerando-se que estas são passíveis de se cartografar no território (LOVETT, 2014).

Os mapas são recursos incluídos nas investigações em saúde, possibilitando verificar fatores determinantes de agravos à mesma, contribuindo na identificação da interdependência de processos espaciais, que se refletem na sua configuração social, ambiental e epidemiológica (BARCELLOS, 1996).

Um mapa ainda pode assinalar a frequência de eventos, associações entre áreas e tempos distintos, assim como, associações entre variáveis diferentes, como a concentração de casos de uma determinada doença e seus determinantes socioambientais, buscando possíveis padrões e relações entre os mesmos. Santos *et al* (2000) expõem:

“geoprocessamento é um termo amplo, que engloba diversas tecnologias de tratamento e manipulação de dados geográficos, através de programas computacionais...é o conjunto de técnicas de coleta, tratamento e exibição de informações referenciadas geograficamente”.

Dentre as técnicas englobadas no geoprocessamento, destaca-se o Sistema de Informações Geográficas (SIGs). O SIG tem a capacidade de reunir uma grande quantidade de dados de expressão espacial, estruturá-los e manipulá-los adequadamente. Santos (Santos, 2000) nos mostra que, a tecnologia SIG integra operações convencionais de bases de dados, como captura, armazenamento, manipulação, análise e apresentação de dados, com possibilidades de seleção e busca de informações e análise estatística, conjuntamente com a possibilidade de visualização e análise geográfica oferecida pelos mapas. Esta capacidade distingue os SIGs dos demais Sistemas de Informação e torna-os úteis para organizações no processo de entendimento da ocorrência de eventos, predição e simulação de situações, e planejamento de estratégias (SANATI, 2013).

Aliado as técnicas de geoprocessamento, estão os *softwares* estatísticos que possibilitam a análise descritiva e as correlações entre as variáveis que se deseja estudar. A incorporação da análise de padrões espaciais em estudos epidemiológicos é de suma importância para o planejamento territorial associado à compreensão dos processos de difusão de doenças (NAKHAPAKORNA, 2005).

Arelado ao processo de geoprocessamento, a estatística se torna de fundamental importância na interpretação de grande quantidade de dados. O objetivo de reunir dados é o de fornecer informações sobre características de grupos de pessoas ou coisas e as informações têm por objetivo conhecer algum aspecto relacionado a esses grupos. Desta forma, servir de base para a escolha dos procedimentos mais adequados para resolvê-lo (ARANGO, 2005).

A geoestatística fornece um conjunto de ferramentas para entender a aparente aleatoriedade dos dados, mas com possível estruturação espacial, estabelecendo, desse modo, uma função de correlação espacial e possibilitando a interpretação da distribuição estatística desses dados. Tem por objetivo a caracterização da dispersão espacial e espaço-temporal das grandezas que definem a quantidade e qualidade de fenômenos espaciais em que os atributos manifestam certa estrutura no espaço e/ou tempo (DRUCK *et al*, 2004).

Outro método na estatística espacial, é a autocorrelação espacial que apresenta o nível de similaridade, proximidade, correlação e aleatoriedade dos valores quantitativos amostrais representados. Uma técnica muito utilizada para esse tipo de análise são os mapas de Cluster que representam as informações geográficas agrupadas em valores próximos (MEDEIROS, 2016).

Com esse mapa também é possível analisar as *outliers*, ou seja, os valores que não são possíveis de serem agrupados, casos atípicos, pois apresentam valores distintos em suas proximidades. Na representação espacial, essa função resulta na tipologia dos seguintes padrões (MEDEIROS, 2016):

- **HH:** alta-alta (agrupamento de valores altos e próximos);
- **LL:** baixa-baixa (agrupamento de valores baixos e próximos);
- **HL:** alta-baixa (*outlier* de valores altos que não se agrupam, pois se encontram em meio a valores baixos);
- **LH:** baixa-alta (*outlier* de valores baixos que não se agrupam, pois se encontram em meio a valores altos);

Outro padrão é "os não significativos" que não se enquadram nos agrupamentos, pois apresentam níveis variados assim como os valores dos vizinhos. Esses agrupamentos podem ser feitos considerando a dispersão de Moran, LISA, Holm, FDR (False Discovery Rate), *P-value*, *Z-score* e outros fatores (MEDEIROS, 2016).

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1.Objetivo Geral**

Avaliar os indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatias identificados pela triagem neonatal em Sergipe.

#### **3.2. Objetivos específicos**

3.2.1. Estudar a distribuição espacial dos recém-nascidos heterozigotos para hemoglobinopatias identificados pela triagem neonatal em Sergipe.

**Artigo 1- Distribuição espacial dos recém-nascidos heterozigotos para hemoglobina S identificados através da triagem neonatal em Sergipe, região nordeste do Brasil.**

3.2.2. Avaliar o conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos identificados pela triagem neonatal em Sergipe.

**Artigo 2 - Avaliação do conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos diagnosticados por triagem neonatal.**

## **4. MÉTODO**

### **4.1. Método do artigo 1 - Distribuição espacial dos recém-nascidos heterozigotos para hemoglobina S identificados através da triagem neonatal em Sergipe, região nordeste do Brasil**

#### **4.1.1. Delineamento do estudo e população**

Trata se de um estudo transversal, descritivo exploratório com abordagem quantitativo, utilizando-se técnicas de análise espacial, a população estudada constituiu-se de todos os indivíduos nascidos em Sergipe, de outubro de 2011 a outubro de 2012, e que tenham sido submetidos à triagem neonatal pelo Sistema Único de Saúde.

#### **4.1.2. Critérios de elegibilidade**

Foram elegíveis todos os indivíduos que se submeteram ao PNTN no período do estudo.

#### **4.1.3. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os indivíduos que realizaram a triagem neonatal na rede privada.

#### **4.1.4. Procedimento de coleta de dados**

Os exames de sangue coletados em papel filtro nos centros de saúde e maternidades da rede pública por profissionais de enfermagem treinados para esse fim, e foram enviados ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (Lab-HU), onde foram analisadas pelo método de eletroforese por focalização isoeletrica. A coleta de dados para pesquisa foi realizada no banco de dados do Lab-HU.

#### **4.1.5. Variáveis estudadas**

A partir das fichas de dados individuais arquivadas no Lab-HU foram obtidos os seguintes dados: nome da mãe, sexo do recém-nascido, data de nascimento, local da coleta do exame, local da residência, contato telefônico e padrão hemoglobínico, além do número total de exames por município.

Os dados referentes à população de cada município foram extraídos da página eletrônica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, sendo eles: população total, população segundo cor da pele referida (IBGE, 2010).

A variável “proporção de negros de cada município” foi calculada dividindo o número de negros pelo valor da população total de cada município (População de negros/ população total x 100).

A variável "proporção de pardos e negros de cada município" foi calculada dividindo-se o resultado da soma do valor da população que refere ter cor da pele negra e parda pela população total e multiplicando-se o valor obtido por 100 (População de negros + população de pardos/população total x 100).

Decidiu-se por agrupar a população de negros e pardos pela característica do inquérito realizado pelo IBGE que é o de cor da pele referida, em que o indivíduo declara sua cor, sem intervenção do investigador, não sendo realizada caracterização da raça do indivíduo.

O coeficiente de incidência das hemoglobinopatias foi calculado a partir do número de casos detectados dividido pelo número de indivíduos testados no mesmo período (número de afetados/número de testados no mesmo período x 100) para cada um dos possíveis resultados da triagem neonatal.

#### 4.1.6. Análise estatística

Os dados foram digitados em planilha Excel 2007, em seguida transferidos para o programa estatístico Epi Info <sup>TM</sup> 7, onde foram analisados através de distribuição de frequência simples. A análise da distribuição espacial dos indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatias foi realizada através da autocorrelação espacial - Índice de Moran global e local, diagrama de dispersão de Moran (MORAN, 1948), complementados pelos métodos Holm e FDR (False Discovery Rate) (ROGERSON, 2012). Utilizado o software R.

Se o coeficiente angular da reta de regressão, no diagrama de dispersão de Moran, é positivo, há evidências de que a autocorrelação espacial é positiva. Caso contrário, se o coeficiente for negativo, existe evidências de que a autocorrelação espacial é negativa. Além dessa indicação de medida global de associação linear espacial, este mesmo diagrama nos oferece outras informações importantes, como quadrantes representando quatro tipos de



associação linear espacial: Alto-Alto (HH), Alto-Baixo (HL), Baixo-Alto (LH) e Baixo-Baixo (LL).

#### 4.1.7. Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe em 13 de agosto de 2012 (CAAE: 06347012.0.0000.0058).

## **4.2. Método Artigo 2 - Avaliação do conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos diagnosticados por triagem neonatal.**

### **4.2.1. Delineamento do estudo e população**

Trata-se de um estudo transversal, realizado de fevereiro de 2013 a março de 2014, do qual participaram 290 familiares de lactentes heterozigotos para DF, que nasceram no estado de Sergipe e foram identificados a partir do PNTN.

### **4.2.2. Coleta de dados**

Os familiares foram localizados através do resultado da triagem neonatal, sendo tentado contato telefônico e convidados a comparecer ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU- UFS), localizado em Aracaju, capital do estado, em grupos de até 20 famílias, para entrega dos resultados. Assim que chegavam ao HU-UFS o resultado do exame era entregue por um membro da equipe do Serviço Social, e os familiares eram conduzidos ao auditório para receber as orientações sobre o resultado do exame. Antes das orientações, os familiares que aceitassem participar, eram convidados a responder um questionário estruturado sobre DF e TF, assim como informar dados demográficos e socioeconômicos da família (Apêndice A). O questionário solicitava respostas “sim” ou “não”.

Em seguida os responsáveis recebiam uma orientação de cerca de 20 minutos, realizada sempre pelo mesmo profissional, um médico hematologista do serviço, sobre seu quadro clínico, transmissão e explicação detalhada sobre a condição de portador saudável do TF de seus filhos que acabavam de receber os exames.

Ao término da orientação, era incentivado que os pais esclarecessem suas dúvidas e era disponibilizado a eles e para os irmãos das crianças heterozigotas o exame para conhecimento da eventual condição de TF de toda a família, se assim desejassem. Em seguida, era aplicado novamente o questionário aos familiares. Ao final, todos receberam uma cartilha do Ministério da Saúde contendo um resumo das informações transmitidas.

### **4.2.3. Análise estatística**

Os dados dos questionários foram digitados em planilha Excel 2007, em seguida transferidos para o programa estatístico Epi Info, onde foram analisados através de distribuição de frequências comparadas pelo teste exato de Fisher e o quantitativo de acertos de cada questão foi comparado antes e depois da orientação pelo teste de Mc Nemar. Para o total de acertos antes e após foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para aferir o número de acertos dos indivíduos que relataram ter parentes com AF em comparação com todo o grupo foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

#### 4.2.4. Considerações éticas

Todos os familiares que desejaram participar da pesquisa assinaram o consentimento livre e esclarecido.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe.

## **5. ARTIGOS**

### **5.1. Artigo 1 - Distribuição espacial dos recém-nascidos heterozigotos para hemoglobina S identificados através da triagem neonatal em Sergipe, região nordeste do Brasil.**

#### **Introdução**

Hemoglobinopatias designam doenças causadas por hemoglobinas anormais (hemoglobinas S e C são as mais frequentes) e por produção insuficiente das hemoglobinas normais (talassemias), que cursam com hemólise, anemia e/ou fenômenos isquêmicos decorrentes da falcização e são as doenças genéticas mais comuns em todo o mundo. A mais frequente das hemoglobinopatias, a doença falciforme (DF), decorre da substituição de um ácido glutâmico, localizado na sexta posição da cadeia  $\beta$  da hemoglobina, por uma valina, resultando na hemoglobina S (HbS) (SOARES, 2012).

A HbS pode combinar-se de quatro maneiras principais: traço falciforme (TF) ou heterozigoto (HbAS); anemia falciforme (AF) ou homozigoto (HBSS); talassemia heterozigótica, e HbSHbX heterozigoto duplo (combinada a outra hemoglobinopatia) (JOYANES, 2006). Os indivíduos heterozigotos detectados na triagem neonatal possuem importância pois apesar de serem portadores da HbS saudáveis, quando com outro parceiro heterozigotos podem gerar filhos homozigotos (MURAO, 2007).

DF é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil e sua distribuição é bastante heterogênea, dependendo da composição étnica da população, ocorrendo predominantemente entre afro-descendentes, pois a mutação é originária do continente africano (PIEL, 2013). Portanto, a contextualização histórica é necessária em virtude do caráter étnico-racial da DF (OLIVEIRA, 2001), pois não se evidenciam casos da doença em nativos do continente americano, sendo sua ocorrência relacionada à inserção dos negros no território brasileiro no período colonial (FLINT, 1993).

Como essa ocupação ocorreu de forma provocada pela necessidade de trabalho escravo em certas regiões, há o interesse em verificar se os portadores do gene mutado encontram-se ainda restritos a algumas localidades ou se, em decorrência da miscigenação ao longo dos anos, se dispersaram. O conhecimento dessa distribuição seria o primeiro passo para o planejamento da atenção à saúde e orientação dos indivíduos portadores do gene S.

O presente estudo tem como objetivo verificar a distribuição dos recém-nascidos heterozigotos para o gene S e para outras hemoglobinopatias, identificados a partir da triagem

neonatal universal, analisando sua distribuição nos diferentes municípios do estado de Sergipe.

## **Método**

O estado de Sergipe localiza-se na região nordeste do Brasil e possui área de 21.918,493 km<sup>2</sup>, 75 municípios e população estimada de 2.068.017 habitantes, sendo o menor estado da federação em área (IBGE, 2010).

A amostra estudada constituiu-se de todos os indivíduos nascidos em Sergipe, de outubro de 2011 a outubro de 2012, ano de implantação do programa, e que tenham sido submetidos à triagem neonatal pelo Sistema Único de Saúde. Os exames foram coletados em papel filtro nos centros de saúde e maternidades da rede pública por profissionais de enfermagem treinados para esse fim, e enviados ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (Lab-HU), onde foram analisadas pelo método de eletroforese por focalização isoeletrica. Os testes de triagem neonatal realizados na rede privada não constam deste estudo.

A partir das fichas de dados individuais arquivadas no Lab-HU foram obtido os seguintes dados: nome da mãe, sexo do recém-nascido, data de nascimento, local da coleta do exame, local da residência, contato telefônico e padrão hemoglobínico, além do número total de exames por município.

Os dados referentes à população de cada município foram extraídos da página eletrônica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, sendo eles: população total, população segundo cor da pele referida (IBGE, 2010). A variável "proporção de pardos e negros de cada município" foi calculada dividindo-se o resultado da soma do valor da população que refere ter cor da pele negra e parda pela população total e multiplicando-se o valor obtido por 100 ( $\text{População de negros} + \text{população de pardos} / \text{população total} \times 100$ ). Decidiu-se por agrupar a população de negros e pardos pela característica do inquérito realizado pelo IBGE que é o de cor da pele referida, em que o indivíduo declara sua cor, sem intervenção do investigador, não sendo realizada caracterização da raça do indivíduo.

O coeficiente de incidência das hemoglobinopatias e TF foi calculado a partir do número de casos detectados dividido pelo número de crianças testadas no mesmo período ( $\text{número de afetados} / \text{número de testados no mesmo período} \times 100$ ).

Os dados registrados foram digitados em planilha Excel 2007, em seguida transferidos para o programa estatístico Epi Info <sup>TM</sup> 7, onde foram analisados através de distribuição de frequência simples. A análise da distribuição espacial dos indivíduos heterozigotos para hemoglobinopatias foi realizada através da autocorrelação espacial - Índice de Moran global e local, diagrama de dispersão de Moran (MORAN, 1948), complementados pelos métodos Holm e FDR (*False Discovery Rate*) (ROGERSON, 2012).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe em 13 de agosto de 2012 (CAAE: 06347012.0.0000.0058).

## **Resultados**

No período do estudo houve 34.108 nascimentos, tendo sido realizados 32.906 exames, com uma cobertura de 96,4% dos nascidos vivos. Dentre os exames realizados, 1.202 apresentaram alguma alteração do padrão da hemoglobina (tabela 1).

Os municípios com maior número absoluto de alteração no padrão da hemoglobina foram: Aracaju (273/ 22,7%), Nossa Senhora do Socorro (102/ 8,4%), Estância (64/ 5,3%) e São Cristóvão (58/ 4,8%). As amostras analisadas provenientes da capital foram 9.208, representando 27,9% do total, justificando o maior número de alterações da hemoglobina (23%), seguida das cidades circunvizinhas, como Nossa Senhora do Socorro e São Cristóvão. Os exames provenientes dessas três cidades representam 39,1% das amostras, e juntas representam 35,7% das alterações das hemoglobinas em Sergipe.

Dois municípios não apresentaram nenhum caso de TF: Malhada dos Bois e São Miguel do Aleixo. A distribuição da incidência dos casos de TF em cada município pode ser observada no mapa de Sergipe (Figura 1).

A partir do mapa de autocorrelação espacial (Figura 2 e 3) considerou-se a incidência de HbS em relação ao percentual de cor da pele declarada nos municípios de Sergipe sendo possível observar a espacialização dos diferentes níveis de incidência de HbS. Foram executados testes globais para verificar a existência de autocorrelação espacial, estes testes levam em consideração a hipótese nula em que  $H_0 : I$  tem aleatoriedade espacial. O teste de Moran seguiu o critério, sendo  $I$  o índice de Moran obtido e  $E$  a expectativa do método:

Se  $I > E(I)$  : autocorrelação espacial positiva

Se  $I < E(I)$  : autocorrelação espacial negativa

Quando o teste global é executado para o percentual de negros na população dos municípios, o resultado indica que há autocorrelação espacial negativa, já que a estatística  $I = -0.05608 < E(I) = -0.0135$  (*Moran I statistic standard deviate* = -0.58171, *p-valor* = 0.7196).

Considerando o percentual de negros e pardos evidencia-se a existência de uma autocorrelação espacial positiva, visto que  $I = 0.2339 > E(I) = -0.0135$  (*Moran I statistic standard deviate* = 3.4079, *p-valor* = 0.0003273).

Verificando esses resultados pelo diagrama de dispersão de Moran, na figura 2, percebe-se a relação do percentual de negros e a incidência de HbS, embora os pontos estejam bem dispersos, o resultado do  $I$  de Moran negativo para esta variável ainda aparece. Como foi visto em relação aos quadrantes, o segundo e o quarto detém a maioria dos dados, tendo associação espacial dos tipos HL (valores altos em meio a valores baixos) e LH (valores baixos em meio a valores altos), condizentes com a autocorrelação espacial negativa. Percebem-se, também, no gráfico três pontos de alavancagem (Aquidabã, Aracaju, Itabaianinha), que embora sigam na mesma associação espacial do restante dos dados, exercem influência extrema na determinação do grau de associação espacial.

Verificando, com a ajuda do mapa ao lado do diagrama de dispersão de Moran (Figura 2), encontram-se as áreas de influência. Pelo Índice de Moran geral, as três áreas são muito significativas, do ponto de vista espacial. Percebe-se que elas são áreas de alto valores circundados por áreas de baixos, favorecendo a idéia da existência de agrupamentos de heterozigotos para o percentual de negros na população estudada.

Considerando o percentual de negros e pardos, a presença da autocorrelação espacial positiva se mostra bem mais forte pela inclinação da reta de regressão no diagrama de dispersão (Figura 3). Percebe-se a existência de dois pontos de alavancagem no primeiro quadrante e um *outlier* no segundo, as áreas de influência no mapa ao lado do diagrama mostram dois tipos de associação espacial significativas, duas tangentes HH (agrupamento de valores altos e próximos) (Santo Amaro das Brotas e Rosário do Catete) e uma do tipo LH (valor baixo em meio a valores altos) (Lagarto). Fato importante nesta análise global por revelar muitas áreas concentradas e adjacentes cujo fenômeno possa incidir, mas pode ser prejudicial em relação a formação de *clusters*.

Para verificar a existência de formação de agrupamentos significativos, foi realizada a análise local, foram calculados e apresentados no mapa (Figura 4) o  $I$  de Moran local para o

percentual de negros na população, nele é possível verificar claramente a formação de *clusters* bem significativos. Quando considera-se a variável que agrega o percentual de negros e pardos tal formação é prejudicada (Figura 5).

Outros métodos foram utilizados para verificar a ocorrência de falsos positivos não controlados pela última abordagem. Neste caso, testados mais dois métodos, Holm e FDR. Percebe-se, na Figura 6, um padrão significativo e a formação de *clusters* que notadamente contribuem para o processo espacial, além de ser grupos com altas taxas detectadas na correlação entre incidência de HbS e população de negros por município verificado pelo método de Holm. Esta mesma consideração é prejudicada quando a variável percentual de negros e pardos foi testada (Figura 7).

Os resultados do FDR, na figura 8, mostram a aparição de dois agrupamentos em duas faixas de significância, porém provenientes do mesmo *cluster* do teste anterior. Em relação à figura 9, que leva em consideração ao percentual de negros e pardos pelo FDR, não houve aparição de *clusters*.

## Discussão

Em relação a incidência da HbS detectada pela triagem neonatal, este é o primeiro estudo realizado em Sergipe, como já realizado em outros estados brasileiros (ADORNO, 2005; ARAÚJO, 2004; PINHEIRO, 2006; SOARES, 2012; MURAO, 2007). A incidência de TF em Sergipe foi de 2,7%, inferior à que tinha sido estimada por Vivas (VIVAS, 2006) na capital Aracaju (4,1%), provavelmente por essa estimativa ter sido realizada em doadores de sangue que podem estar atendendo à solicitação de parentes com necessidade de hemotransfusão, entre os quais os portadores de AF.

Quanto a distribuição da HbS, apresenta correlação espacial positiva quando comparada com o percentual de negros e pardos em cada município e correlação negativa quando comparada com o percentual de negros por município.

Estes resultados podem estar revelando duas situações muito peculiares. A primeira reforça o conhecimento *a priori* de o fenômeno acometer uma etnia específica, criando ambiente para indicar sua concentração regional, apontando *clusters* para esta etnia, dado que a autocorrelação espacial negativa mostra uma similaridade entre a incidência de HbS e sua localização, tendendo a estar circundados por baixos valores da variável em municípios vizinhos.



A associação da doença falciforme e indivíduos classificados como de raça negra esteve presente desde o início da caracterização da doença (MAIO, 2005). Os resultados apresentados reforçam o caráter étnico atribuído a esta alteração genética, que fica menos evidente quando se soma a população mestiça (pardos) reduzindo o efeito.

A segunda situação diz respeito à outra variável, em que se considera o percentual de negros e pardos. O fato de acrescentar a etnia parda na formação da variável pode ter implicação tanto estatística quanto do fenômeno em si.

O resultado revela que, além de não rejeitar a hipótese de aleatoriedade espacial ( $p - \text{valor percentual de negros e pardos} < 0.05$ ), existe autocorrelação espacial positiva, ou seja, altos valores desta variável terão em sua adjacência altos valores desta mesma variável. Essa mudança no  $I$  de Moran se justifica na formação dos valores padronizados da variável de interesse, tendo o efeito do valor calculado do indicador, em geral, sobrepondo seu valor esperado [ $I > E(I)$ ].

Em relação ao fenômeno, diminui a possibilidade de se ter precisão ao diagnosticar sua presença, aumentando a dificuldade de seu rastreamento. Além disso, mostra que há heterogeneidade étnica na região, mudando a configuração, revelando também a diminuição da possibilidade de ser encontrado agrupamentos em que a população seja de negros e pardos na sua maioria.

Este fato confirma os descritos entre os pesquisadores brasileiros, em que a miscigenação é vista como fator protetor para as hemoglobinopatias desde o século passado (CAVALCANTI, 2011), mesmo contradizendo a literatura internacional que via a miscigenação como um risco, onde os negros eram indivíduos "naturalmente doentes" e, portanto, disseminadores da doença falciforme (TAPPER, 1999; WAILOO, 2001).

Uma das áreas com correlação da presença de HbS e do percentual de negros na população é chamada de vale do rio Cotinguiba, região onde o plantio da cana-de-açúcar trouxe desde o século XVII a colonização de negros para o trabalho no cultivo da terra. Outra região foi a chamada "Baixo do São Francisco", alguns destes, sede de comunidades quilombolas existentes ainda nos dias de hoje (INCRA, 2011). As comunidades quilombolas contribuíram na manutenção de áreas de ocorrência da HbS, pelas características dessas comunidades, no passado, de isolamento e casamento consanguíneos. Portanto, provavelmente, a falta de miscigenação nestas regiões permitiu manter a incidência elevada da HbS nestes locais.

Muito tem se utilizado da distribuição geográfica para o estudo das doenças em análises epidemiológicas (MAGALHÃES, 2012). Essa ferramenta no estudo das doenças genéticas passa a ter importância quando existe possibilidade de intervenção com orientação genética, como no caso do conhecimento de maior incidência de portadores sadios do gene causador da doença. Portanto, o conhecimento das regiões de Sergipe com maior incidência do TF interessa no planejamento de serviços de orientação e aconselhamento para as famílias, o que pode vir a modificar o perfil de incidência de doença falciforme nessa população.

Em países da região do mar Mediterrâneo, a triagem para a  $\beta$ -talassemia trouxe drástica queda na incidência da doença, porque veio acompanhada de orientação à população para que esta tivesse opção de escolha sobre seu futuro reprodutivo (HORN, 1986). Essa experiência traz a expectativa de que uma abordagem similar possa ser utilizada com os portadores de TF e seus familiares.

A triagem neonatal universal tem como principal benefício o diagnóstico dos casos de doença falciforme para início precoce de medidas de profilaxia das complicações antes do aparecimento de sintomas, bem como a redução da mortalidade, principalmente nos primeiros anos de vida. A distribuição dos casos novos de HbS em Sergipe, detectados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal, assemelha-se à descrição de casos de doença falciforme por municípios descrita anteriormente (ILOUZE, 2010), demonstrando que o suporte aos serviços de saúde nesses municípios deve ser focado tanto no tratamento dos doentes como na orientação dos heterozigotos.

Além disso, a identificação dos portadores heterozigotos de HbS, do ponto de vista de saúde pública, exige educação e orientação dos portadores de TF a respeito do risco reprodutivo tanto dos pais como do próprio indivíduo testado (BOMBARD, 2012). Para obter este benefício é indispensável que, além da realização do exame, seja disponibilizado o seguimento adequado, tanto para os pacientes com DF como para os portadores de TF (MILNE, 1990) sendo necessário planejamento para a realização desta orientação. A estruturação destas ações deve se basear em sua distribuição espacial, priorizando as regiões com maior incidência de HbS.

## **Conclusão**

A distribuição dos heterozigotos para hemoglobinopatias em Sergipe apresenta correlação espacial positiva com a proporção de negros e pardos nos municípios e negativa quando apenas a população de negros é considerada. Foram identificadas 3 regiões com correlação espacial entre a incidência de HbS e o percentual de cor da pele declarada negra nos municípios em Sergipe.

Tabela 1. Distribuição dos resultados alterados identificados pela triagem neonatal para hemoglobinopatias em Sergipe, 2011-2012.

<b>Resultado</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual (% do total de casos)</b>	<b>Coefficiente de Incidência*</b>
<b>AFS</b>	921	76,62%	2,7
<b>AFC</b>	234	19,47%	0,7
<b>AFA2</b>	18	1,50%	0,05
<b>FS</b>	16	1,33%	0,04
<b>AFD</b>	7	0,58%	0,02
<b>FSC</b>	4	0,33%	0,01
<b>FC</b>	1	0,08%	0,003
<b>AF variante indet.</b>	1	0,08%	0,003
<b>Total</b>	1.202	100%	-

\*número de casos detectados de hemoglobinopatia ou traço por todos os testados no período x 100. AFS- heterozigoto para HbS; AFC- heterozigoto para HbC; AFA2- heterozigoto para talassemia; FS- homozigoto para HbS; AFD- heterozigoto para HbD; FSC- heterozigoto duplo para HbS e C; FC- homozigoto para Hb C; AFvariante ind- heterozigoto para Hb indeterminada.

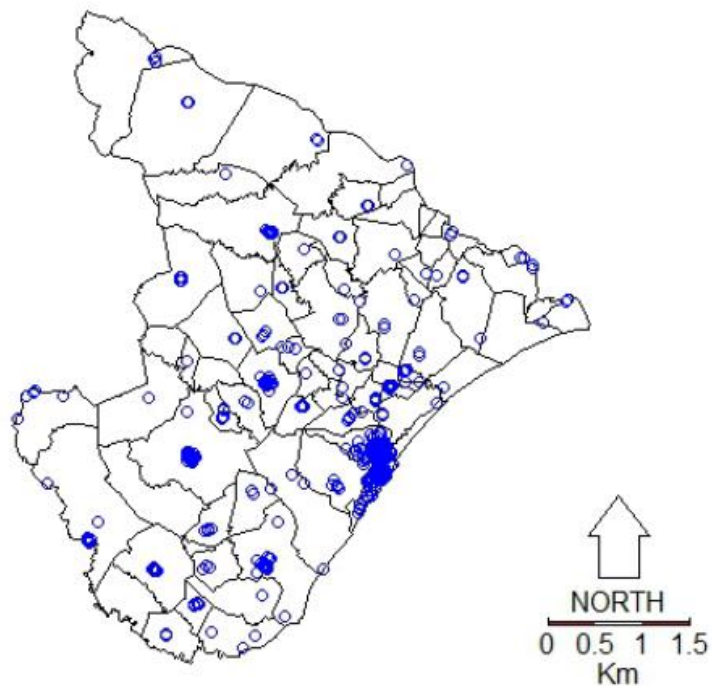


Figura 1 – Distribuição por município dos indivíduos heterozigotos para doença falciforme em Sergipe, 2011-2012.

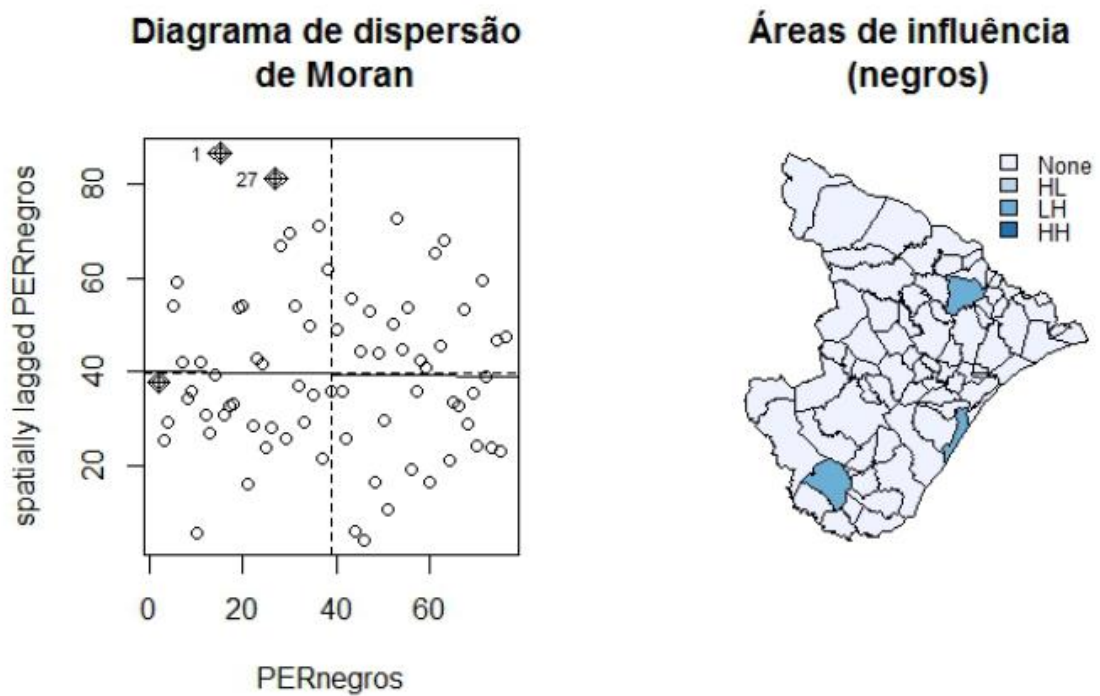


Figura 2 – Diagrama de dispersão de Moran para incidência de Hb S e população negra (A) e (B) distribuição de Hb S em relação a população negra de cada município em Sergipe, 2011-2012.

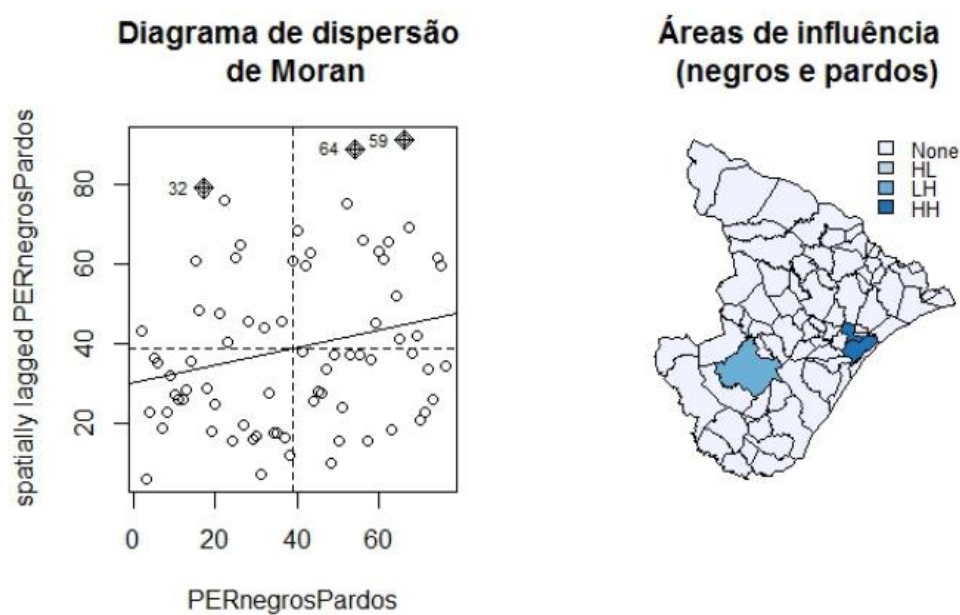


Figura 3 – Diagrama de dispersão de Moran para incidência de Hb S e população de negros e pardos e Gráfico com distribuição de Hb S em relação a população negra e parda de cada município em Sergipe, 2011-2012.

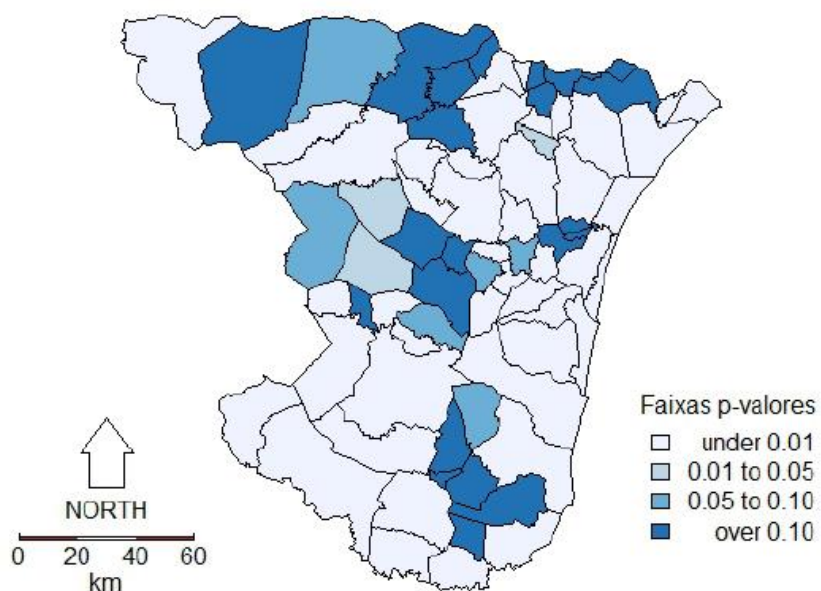


Figura 4 - Distribuição espacial pelo método de Moran local entre incidência de HbS e percentual de negros nos municípios em Sergipe, 2011-2012.

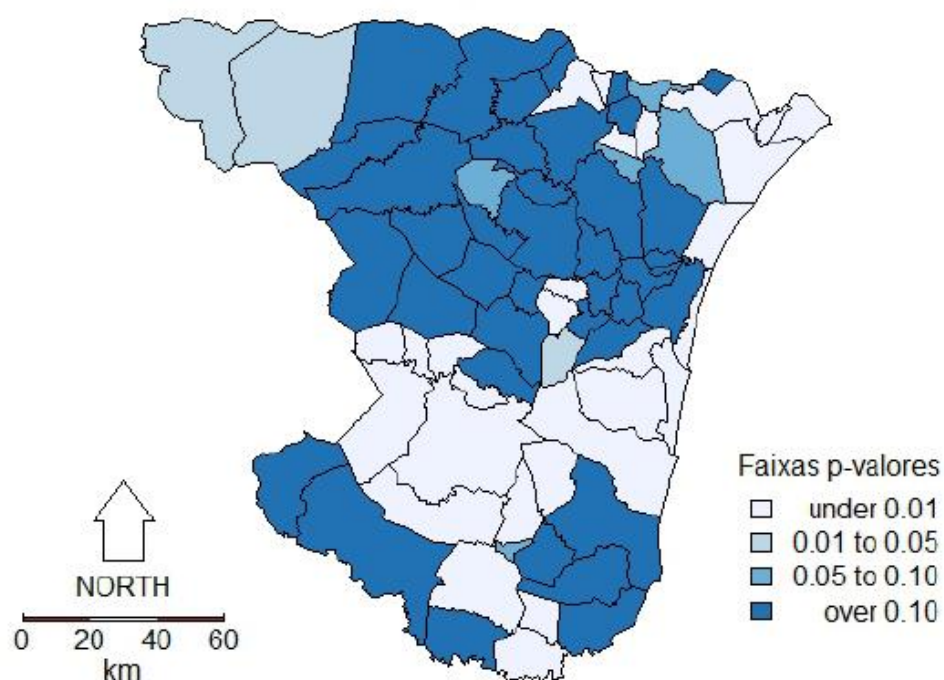


Figura 5 - Distribuição espacial pelo método de Moran local entre incidência de HbS e percentual de negros e pardos nos municípios em Sergipe, 2011-2012.

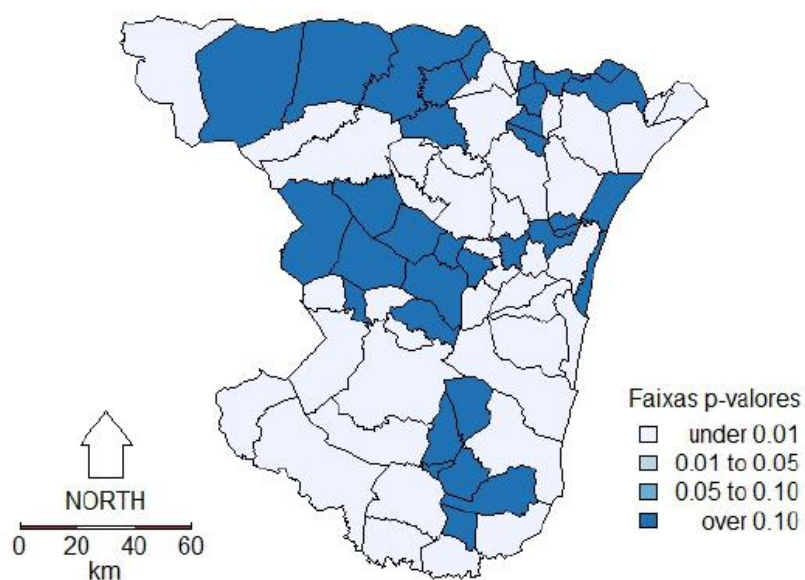


Figura 6 - Distribuição espacial pelo método de Holm entre incidência de HbS e percentual de negros nos municípios em Sergipe, 2011-2012.

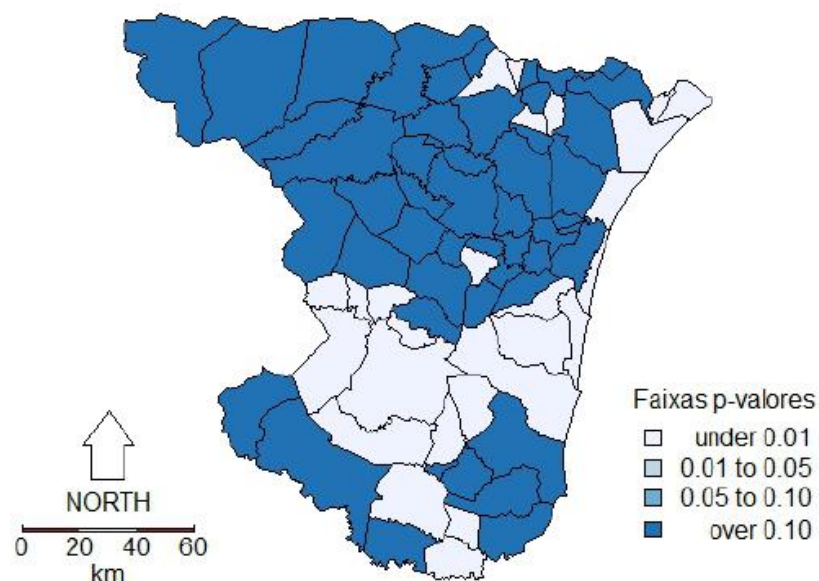


Figura 7 - Distribuição espacial pelo método de Holm entre incidência de HbS e percentual de negros e pardos nos municípios em Sergipe, 2011-2012.

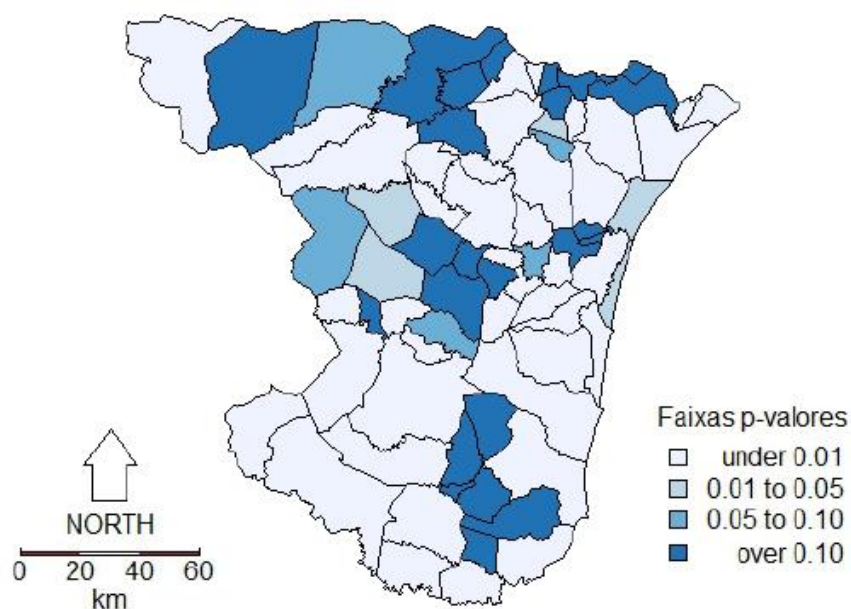


Figura 8 - Distribuição espacial pelo método de FDR (*False Discovery Rate*) entre incidência de HbS e percentual de negros nos municípios em Sergipe, 2011-2012.



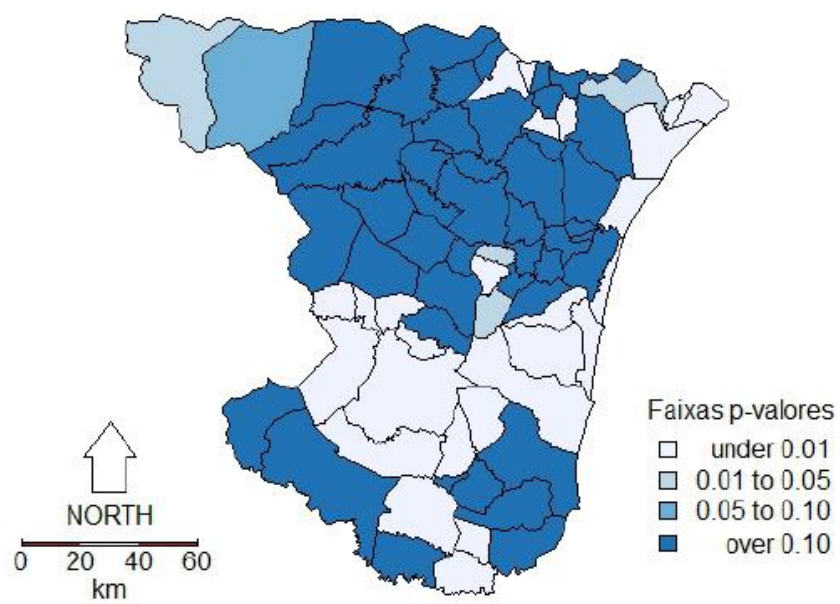


Figura 9 - Distribuição espacial pelo método de FDR (*False Discovery Rate*) entre incidência de HbS e percentual de negros e pardos nos municípios em Sergipe, 2011-2012.

## REFERÊNCIAS

- ADORNO, E.V.; COUTO, F.D.; MOURA NETO, J. P.; MENEZES, J. F.; RÊGO, M.; REIS, M. G.; et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2005, 21 (1): 292-8.
- ARAÚJO, M.C.; SERAFIM, E.S.; CASTRO JUNIOR, W.A.; MEDEIROS, T.M. Prevalence of abnormal hemoglobins in newborn in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004, 20 (1): 123-8.
- BOMBARD, Y.; MILLER, F.A. Reply to Ross' commentary: Reproductive benefit through newborn screening: preferences, policy and ethics. *Eur J Hum Genet*. 2012 May;20(5):486-7. doi: 10.1038/ejhg. 2012.25. Epub 2012 Feb 29.
- CANÇADO, R.; JESUS, J. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29:204-6.
- FLINT, J.; HARDING, R. M.; BOYCE, A. J.; CLEGG, J. B. The population genetics of the haemoglobinopathies. In: Higgs DR, Weatherall DJ. *The haemoglobinopathies*, London: Baillière's Clin Haematol, 1993.vol. 6p.215-62.
- HORN, M.E.C.; DICK, M.; FROST, B.; DAVIS, L.R.; BELLINGHAM, A.; STROUD, C.E.; STUDD, J.W. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. *Br Med J* Volume 292 15 March 1986.
- IBGE. Censo Demográfico 2010: Características da População e dos Domicílios: Resultados do universo. [acesso em 23 mar 2013]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>.
- ILOZUE, C.; CIPOLOTTI, R.; MELO, C.A.A.; GURGEL, R.; CUEVAS, L.E. Estimating the post-neonatal prevalence of sickle cell disease in a Brazilian Population. *Tropical Medicine and Intervention Health*. 2010;15(10):1125-1131.
- INCRA. Demonstrativo de Famílias quilombolas cadastradas. Ministério do Desenvolvimento Agrário. Divisão de Ordenamento e Estrutura Fundiária. Portaria FCP 91 de 16/11/2011.

JOYANES, B.;MORO, M.; ROPERO, P.; BRICEÑO, O.; DULÍN, E.; VILLEGAS, A. Hemoglobinopathies screening in a cohort of newborns in the Community of Madrid. Med Clin (Barc). 2006;126(8):290-2.

KENDALL,M. A New Measure of Rank Correlation. Biometrika, 1938 v. 30, n. 1-2, p. 81–89.

MAIO, M. C.; MONTEIRO, S. Tempos de racialização: o caso da ‘saúde da população negra’ no Brasil. História, Ciência, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p.419-446. 2005.

MAGALHÃES, G.B. The use of geoprocessing and statistic in ecological studies of epidemiology: the case of dengue in 2008 in the metropolitan area of Fortaleza.Hygeia 8(15): 63 - 77, 2012.

MILNE, R.I.G. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. BrMedJ1990;300:371-4

MORAN, P. The Interpretation of Statistical Maps. Journal of the Royal Statistical Society, 1948 v. 40, p. 283–294.

MOTT, L. R. B. Sergipe Del Rey: População economia e sociedade. Aracaju; Fundesc,1986.

MURAO, M.; FERRAZ, M.H. Sickle cell trait – heterozygous for the hemoglobin S. Rev Bras HematolHemoter 2007;29(3):223-225.

OLIVEIRA, F. Saúde da população negra: Brasil 2001. Brasília: Organização Pan Americana da Saúde; 203 [HTTP://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0081.pdf]

PEARSON,K. The grammar of science. London: J. M. Dent and Company, 1892.

PIEL, F. B.; PATIL, A. P.; HOWES, R. E.; NYANGIRI, O. A.; GETHING, P. W.; DEWI, M.; TEMPERLEY, W. H.; WILLIAMS, T. N.; WEATHERALL, D.J.; HAYA, S. I. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet.2013 Jan 12; 381(9861): 142–151.

PINHEIRO, L.S.; GONÇALVES, R.P.; TOMÉ, C.A.; ALCANTARA,A.E.; MARQUES, A.R.; SILVA, M.M. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28 (2): 122-5.

SOARES, L.F.; ROCHA, O.A.M.S.; OLIVEIRA, E.H.; VIEIRA, J.F.P.N. Neonatal screening in the state of Piauí: an urgent need – a study on the prevalence of sickle cell disease in newborns. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (5): 392-3.

TAPPER, M. *In the blood: sickle cell anemia and the politics of race*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press. 1999.

VIVAS, W.L.P.; REBOUÇAS, D.S.; FABBRO, A.L.P.; CIPOLOTTI, R. Heterozigose para hemoglobinopatia em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. *Revista Bras de Hematologia e Hemoterapia*. 2006; 28, 284-287.

WAILOO, K. *Dying in the city of the blues: sickle cell anemia and the politics of race and health*. Chapel Hill: The University of North Carolina Press. 2001.

## **5.2. Artigo 2 - Avaliação do conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos diagnosticados por triagem neonatal.**

Artigo submetido à revista Ciência & Saúde Coletiva, ISSN 1413-8123.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal brasileiro foi iniciado em 2001, e foi planejado para ser implantado em três fases, a depender da estrutura para realização dos exames e da retaguarda de especialistas para atender às crianças diagnosticadas. Na primeira fase as doenças testadas eram fenilcetonúria e hipotireoidismo; na segunda fase foram acrescentadas as hemoglobinopatias: Doença Falciforme (DF), Doença da Hemoglobina C e Talassemias, e na terceira fase a fibrose cística foi acrescentada. O estado de Sergipe iniciou a segunda fase em outubro de 2011 e já implantou também a terceira fase.

O objetivo da triagem neonatal para hemoglobinopatias é identificar os indivíduos homozigotos ou duplo-heterozigotos para as hemoglobinas variantes patológicas antes mesmo que se iniciem os sintomas. O diagnóstico precoce tem demonstrado significativo impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes, pois permite introduzir precocemente os recém-nascidos afetados em programas de assistência médica específica, educar os pais a identificar os primeiros sinais e sintomas das complicações de risco e como proceder para procurar a intervenção médica apropriada, além de iniciar precocemente a profilaxia contra infecções pneumocócicas, uma das principais causas de morte precoce nesses pacientes (ACHARYA,2009).

Também é esperado que se consiga determinar o risco de complicações graves como o acidente vascular cerebral e instituir as medidas profiláticas correspondentes, bem como oferecer aconselhamento genético (SILLA, 1999).

A triagem neonatal das hemoglobinopatias oferece também a oportunidade de detectar os heterozigotos, que são os portadores de traço falciforme (TF) (CHRISTOPHER, 2012). Segundo Bombard (BOMBARD, 2012), “o sentido principal do programa de triagem neonatal talvez seja o conhecimento do portador saudável, mais que os doentes”.

Há muita controvérsia na literatura a respeito da condição de TF, já que alguns autores afirmam que o portador pode, em condições extremas, como desidratação, elevadas altitudes, hipóxia, exercícios extremos, apresentar crise de sequestro esplênico ou hepático, e também anemia moderada e hematúria (TSARAS, 2009; AHMAD, 2013; CHRISTOPHER, 2012).

Apesar de existirem relatos de anormalidades associadas ao TF, estudos populacionais e outros estudos controlados não revelaram aumento da mortalidade no heterozigoto portador de hemoglobinas A e S e nem a existência de causas específicas de mortalidade decorrentes exclusivamente dessa condição (MURAO,2007).

Entretanto, os indivíduos com TF podem transmitir a seus descendentes seu genótipo e, nos casos em que os parceiros também sejam portadores de gene para hemoglobina S, podem gerar indivíduos com DF. Assim, a condição de TF envolve um risco reprodutivo que precisa ser esclarecido às famílias (GUEDES, 2012). Existe grande desinformação sobre o significado de ser portador de TF, sua saúde e implicações reprodutivas (ACHARYA, 2009). Mesmo nos Estados Unidos, que realizam a triagem neonatal para hemoglobinopatias há várias décadas, a melhor abordagem para o portador de TF ainda não está definida (OLIVER, 2004).

No Reino Unido, a triagem neonatal universal também trouxe dúvidas quanto à melhor política a ser adotada para orientação aos pais de crianças com TF (PARKER, 2007), pois os familiares podem apresentar grande ansiedade com a condição de TF de seus filhos, muitas vezes sentindo-se culpados, culpando seus parceiros ou sentindo-se acusados pelos mesmos (KLADNY, 2011).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a proposta de apresentação do resultado da triagem neonatal, seguida de orientação, sobre os conhecimentos prévios a respeito da doença e traço falciforme dos responsáveis pelos lactentes portadores de TF, realizado pessoalmente pelos médicos especialistas.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo transversal, quasi-experimental, realizado de fevereiro de 2013 a março de 2014, do qual participaram 290 familiares de lactentes heterozigotos para DF, que nasceram no estado de Sergipe e foram identificados a partir do programa de triagem neonatal universal.

Os familiares foram localizados através de contato telefônico e convidados a comparecer ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), localizado em Aracaju, capital do estado, em grupos de até 20 famílias. Assim que chegavam ao HU-UFS era entregue o resultado do exame por um membro da equipe do serviço social, e os familiares eram conduzidos ao auditório para receber as orientações sobre o resultado do exame, se assim desejassem e assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido. Antes

das orientações, os familiares eram convidados a responder um questionário estruturado sobre DF e TF, assim como informar dados demográficos e socioeconômicos da família. O questionário solicitava respostas "sim" ou "não" para as seguintes questões:

1. Durante o pré-natal, o (a) senhor(a) teve orientação sobre a realização do teste do pezinho?
2. O (a) senhor(a) já ouviu falar sobre doença falciforme ou traço falciforme?
3. O (a) senhor(a) tem algum familiar com anemia ou traço falciforme?

Quanto ao conhecimento sobre a doença:

- 4-O (a) senhor (a) acha que anemia falciforme é uma doença grave?
- 5-O (a) senhor (a) acha que anemia falciforme passa de pai para filho?
- 6-O (a) senhor (a) acha que anemia falciforme é uma doença incurável?
- 7-O (a) senhor (a) acha que anemia falciforme causa anemia grave?
- 8-O (a) senhor (a) acha que o portador de traço falciforme tem algum sintoma da doença?

Em seguida os responsáveis recebiam uma orientação de cerca de 20 minutos, realizada sempre pelo mesmo profissional, um médico hematologista do serviço, sobre seu quadro clínico, transmissão e explicação detalhada sobre a condição de portador saudável do TF de seus filhos que acabavam de receber os exames.

Ao término da orientação, era incentivado que os pais esclarecessem suas dúvidas e era disponibilizado a eles e irmãos das crianças heterozigotas o exame para conhecimento da eventual condição de TF de toda a família, se assim desejassem. Em seguida, era aplicado novamente o questionário aos familiares. Ao final, todos receberam uma cartilha do Ministério da Saúde contendo um resumo das informações transmitidas.

Os dados dos questionários foram digitados em planilha Excel 2007, em seguida transferidos para o programa estatístico Epi Info, onde foram analisados através de distribuição de frequências e o quantitativo de acertos de cada questão foi comparado antes e depois da orientação pelo teste de Mac Nemar. Para o total de acertos antes e após foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para aferir o número de acertos dos indivíduos que relataram ter parentes com anemia falciforme em comparação com todo o grupo foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe.

## **RESULTADOS**

Foram realizados 32.906 exames no período de estudo, dos quais 1.142 foram identificados como portadores de TF (3,4%). Compareceram para a orientação 315 famílias, das quais 290 (92%) concordaram em participar do estudo. As características dos responsáveis pelo preenchimento dos questionários estão descritas na tabela 1.

Dentre os familiares que aceitaram responder os questionários, 90,7% eram as mães. Em relação à cor da pele referida, pouco mais da metade dos indivíduos declaram-se pardos (58,6%). A maioria apresentava entre oito a doze anos de estudo (64,1%). Quanto ao estado civil, 57,6% afirmaram ter união estável e com relação ao financiamento da assistência à saúde da família 91% tinham a assistência a saúde pública.

Receberam orientação para realizar o teste do pezinho durante as consultas pré-natais 70,89% dos familiares investigados, 83,54% responderam nunca ter ouvido falar sobre a DF ou TF. Quando questionado sobre a presença da doença em algum familiar, 8,02% responderam ter um familiar do responsável pelo preenchimento do questionário com DF, entre os quais 15,78% eram os pais, 15,58% eram um irmão, 10,52% eram os avós, 5,26% os tios e 47,36% eram outros familiares.

Observa-se aumento significativo na média de acertos após a orientação (Teste de Wilcoxon  $p = 0,000$ ) (Figura 1). Em todas as questões sobre a DF e TF (questões de 4 a 8 do questionário), o número de acertos foi maior no pós orientação (Teste de Mc Nemar  $p = 0,000$ ) (Figura 2).

A média de acertos dos que possuíam parentes com DF foi superior aos que não possuíam ( $2,33 \pm 1,59$ ;  $1,67 \pm 1,52$ , respectivamente), sendo estatisticamente significante pelo teste de Mann-Whitney  $p = 0,0032$ .

## **DISCUSSÃO**

A necessidade de criação de rotinas para informar o estado de portador de TF é uma preocupação que se inicia junto com a triagem neonatal das hemoglobinopatias. Existem várias questões, como quem deve informar o resultado do exame (se o profissional



generalista, especialista ou se deve haver envolvimento de todos). Existe uma tendência de se considerar que o portador TF, sendo um indivíduo saudável, não deveria ser atendido por médicos especialistas, pois isto poderia acarretar estresse aos familiares, motivado pela impressão de que poderia haver alguma gravidade nessa condição (PARKER, 2007). O médico especialista, conforme esse pensamento deveria ser indicado para as famílias que necessitassem ou desejassem informações tecnicamente mais aprofundadas.

Não há consenso também sobre a forma como a orientação deve ser fornecida. Alguns serviços entregam apenas folhetos explicativos, enquanto em outros os comunicados são feitos pelo médico generalista (VANSENNE, 2011; KAUFMANN, 2014), ou por pediatras juntamente com médicos generalistas (MOSELEY, 2013). Essa questão é de extrema importância: definir qual a melhor forma de orientação, se realmente é necessário que a orientação seja feita pessoalmente (pois envolve custos), e em quanto tempo todo o grupo de portadores de TF identificados poderiam ser informados.

Sabendo-se que a prevalência de TF é muito superior à de portadores da DF, estratégias para informar as famílias individualmente seriam mais onerosas e demoradas. Com estas perspectivas, no presente estudo optou-se por realizar a orientação em pequenos grupos. No entanto, no mesmo período em que foram detectados 1.142 portadores de traço na população, foi possível contatar e informar 290 famílias, ou seja, apenas 25,3% dos familiares que deveriam receber a informação compareceram ao serviço.

Apesar das dificuldades listadas, estudo no Reino Unido demonstrou que as famílias preferem a comunicação por um profissional, pessoalmente ou por telefone, do que por carta (LOCOCK, 2008).

Pelo grau de conhecimento a respeito da DF e TF inferido a partir das respostas ao questionário, fica claro que apenas a entrega do exame com folhetos explicativos não seria suficiente como ação de educação em saúde. O fato de 70,89% dos participantes terem recebido orientação durante as consultas pré-natais para realização do Teste do Pezinho, associado ao fato de 83,54% nunca terem ouvido falar sobre as hemoglobinopatias, chama atenção, sugerindo que durante a orientação pré-natal não ficou claro o que seria investigado.

Pode-se considerar que, além da população, as equipes de saúde também precisam de orientação a respeito das doenças investigadas na triagem neonatal, incluindo as hemoglobinopatias, por sua inserção mais recente no painel de doenças pesquisadas e pela peculiaridade de ter inúmeros resultados possíveis, com diferentes impactos na vida da

criança e sua família. Para que o Programa de Triagem Neonatal alcance todos os seus objetivos é necessário que as equipes assumam a responsabilidade de fornecer informação de qualidade, não apenas no momento da entrega do resultado, mas também durante o período pré-natal, durante a coleta do exame e em todas as oportunidades de dirimir as dúvidas que as famílias apresentarem (FARRELL, 2011).

Estudo anterior (KLADNY, 2011) sobre aconselhamento de familiares com crianças portadoras de TF evidenciou que as famílias demonstraram um maior entendimento sobre a triagem neonatal para hemoglobinopatias (55% dos familiares entendiam o motivo da triagem), enquanto que no presente estudo 83,54% desconheciam a doença. Apesar disso, famílias que possuíam parentes com TF também apresentavam melhor entendimento sobre DF, semelhantemente ao que se percebeu no presente estudo.

A maioria dos familiares conseguiu adquirir conhecimentos mínimos apenas com uma orientação, o que indica a necessidade de maior atenção sobre educação em saúde e que estratégias simples podem revelar-se importantes no esclarecimento da população e aumentar o alcance da triagem neonatal com a orientação genética.

## **CONCLUSÃO**

Os conhecimentos da população estudada a respeito da DF e TF são limitados. Mesmo sabendo da necessidade de realização da triagem neonatal, grande parte dos entrevistados desconhece quais são as doenças pesquisadas pelo exame. Entretanto, conseguiram assimilar informações com a estratégia utilizada.

Tabela 1 - Características dos responsáveis pelos lactentes heterozigotos para DF em Sergipe - Brasil, 2013-2014

Características dos responsáveis		N(%)
<b>Grau de parentesco</b>		
	Mãe	264 (91%)
	Pai	15 (5,2%)
	Avó	10 (3,4%)
	Outros	1 (0,3%)
<b>Cor da pele referida</b>		
	Pardo	170 (58,6%)
	Negro	60 (20,7%)
	Branco	50 (17,2%)
	Amarelo	10 (3,4%)
<b>Estado civil</b>		
	União estável	167 (57,6%)
	Solteiro	107 (36,9%)
	Separado	12 (4,1%)
	Viúvo	4 (1,4%)
<b>Escolaridade</b>		
	Alfabetizado	25 (8,6%)
	Menos de 4 anos	27 (9,3%)
	Entre 4 a 8 anos	35 (12,1%)
	Entre 8 a 12 anos	186 (64,1%)
	Mais de 12 anos	17 (5,9%)
<b>Assistência a saúde</b>		
	Pública	264 (91%)
	Privada	26 (9%)

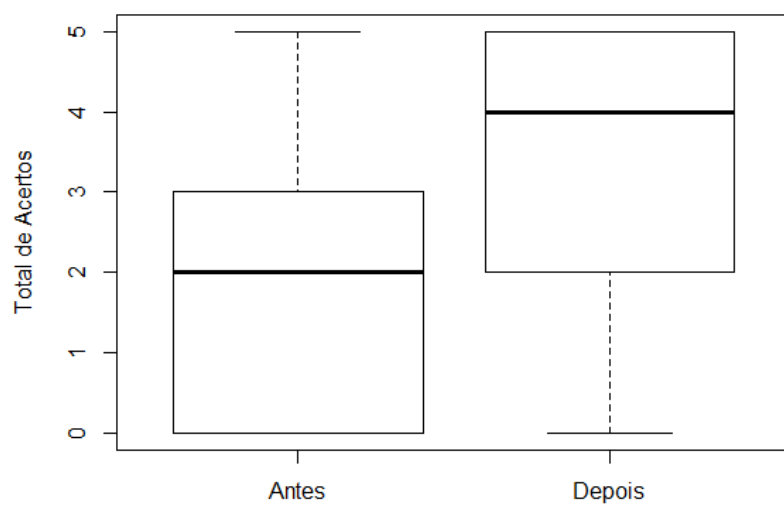


Figura 1- Comparativo do total de acertos antes e após a orientação aos familiares de lactentes portadores de traço falciforme a perguntas sobre doença falciforme e traço falciforme em Sergipe-Brasil, 2013-2014.

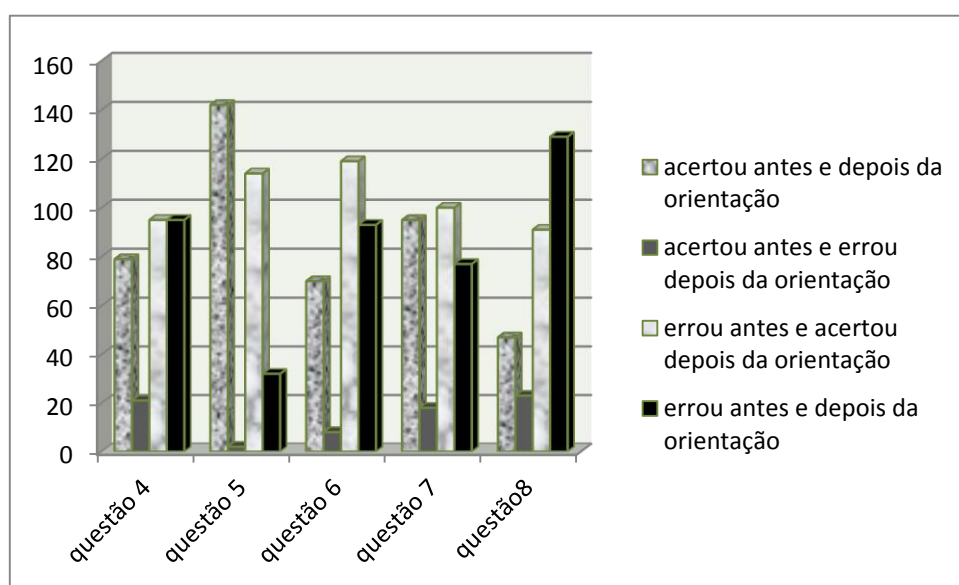


Figura 2- Número de acertos de familiares de lactentes portadores de traço falciforme a perguntas sobre doença falciforme e traço falciforme em Sergipe-Brasil, 2013-2014.

## REFERÊNCIA

- ACHARYA, K.;LANG, C.W.;ROSS, L.F. A pilot study to explore knowledge, attitudes, and beliefs about sickle cell trait and disease. *J Nat Med Assoc.* 2009 Nov;101(11):1163-72.
- AHMAD, N.Y.; FARRELL, M.H. Linguistic markers of emotion in mothers of sickle cell carrier infants: what are they and what do they mean? *Patient Educ Couns.* 2014 Jan;94(1):128-33. doi: 10.1016/j.pec.2013.09.021. Epub 2013 Oct 14.
- BOMBARD, Y.; MILLER, F.A. Reply to Ross' commentary: Reproductive benefit through newborn screening: preferences, policy and ethics. *Eur J Hum Genet.* 2012 May;20(5):486-7. doi: 10.1038/ejhg.2012.25. Epub 2012 Feb 29.
- CHRISTOPHER, S.A.; COLLINS, J.L.; FARRELL, M.H. Effort required to contact primary care providers after newborn screening identifies sickle cell trait. *J Nat Med Assoc.* 2012 Nov-Dec;104(11-12):528-34.
- CHRISTOPHER, S.A.; AHMAD, N.Y.; BRADFORD, L.; COLLINS, J.L.; ESKRA, K.; KIRSCHNER, A.L.P.; O'TOOL, F.O.; ROEDL, S.J.; FARRELL, M.H. A method to assess the organizing behaviors used in physicians' counseling of standardized parents after newborn genetic screening. *Commun Med.* 2012; 9 (2): 101- 111.
- FARRELL, M.H.; CHRISTOPHER, A.S.; TLUCZEK, A.; KENNEDY-PARKER, K.L.A.; PEAN, A.; ESKRA, K.; COLLINS, J.; HOFFMAN, G.; PANEPINTO, J.; FARRELL, P.M. Improving Communication between Doctors and parents after newborn screening. *WMJ.* 2011. October; 110 (5): 221-227.
- GUEDES, C. reproductive decisions and newborn screening: the perspective of female caregivers of children with sickle cell disease. *Cien saude Colet.* 2012 Sep; 17(9):2367-76.
- KAUFMANN, J.O.;KRAPELS, I.P.;VAN BRUSSEL, B.T.;ZEKVELD-VROON, R.C.;OOSTERWIJK, J.C.;VAN ERP, F.;VAN ECHTEL, J.;ZWIJNENBURG, P.J.;PETRIJ, F.;BAKKER, E.;GIORDANO, P.C. After the introduction into the national newborn screening program: who is receiving genetic counseling for hemoglobinopathies in the Netherlands? *Public Health Genomics.* 2014;17(1):16-22.

KLADNY, B.; WILLIAMS, A.; GUPTA, A.; GETTIG, E.A.; KRISHNAMURTI, L. Genetic counseling following the detection of hemoglobinopathy trait on the newborn screen is well received, improves knowledge, and relieves anxiety. *Genet Med*. 2011 Jul;13(7):658-61.

LOCOCK, L.; KAI, J. Parents' experiences of universal screening for haemoglobin disorders: implications for practice in a new genetics era. *British Journal of General Practice* 2008; 58: 161–168.

MOSELEY, K.L.; NASR, S.Z.; SCHUETTE, J.L.; CAMPBELL, A.D. Who counsels parents of newborns who are carriers of sickle cell anemia or cystic fibrosis? *J Genet Couns*. 2013 Apr;22(2):218-25.

MURAO, M.; FERRAZ, M.H.C. Sickle cell trait – heterozygous for the hemoglobin S. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2007;29(3):223-225.

OLIVER, S.; DEZATEUX, C.; KAVANAGH, J.; LEMPERT, T.; STEWART, R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003859.

PARKER, H.; QURESHI, N.; ULPH, F.; KAI, J. Imparting carrier status results detected by universal newborn screening for sickle cell and cystic fibrosis in England: a qualitative study of current practice and policy challenges. *BMC Health Serv Res*. 2007 Dec 13;7:203.

SILLA, L.M.R. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75(3):145-6.

TSARAS, G.; OWSURU-ANASAH, A.; BOATENG, F.O.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am j Med*. 2009; 122 (6): 507-12.

VANSENNE, F.; BORGIE, C.A.; LEGDEUR, M.; SPAUWEN, M.O.; PETERS, M. Providing genetic risk information to parents of newborns with sickle cell trait: role of the general practitioner in neonatal screening. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011 Oct;15(10):671-5.

## 6. DISCUSSÃO

A triagem neonatal para hemoglobinopatias possibilita o sistema de saúde pública identificar os indivíduos heterozigotos para HbS, tendo importância pois, ainda que saudáveis, merecem atenção especializada para sua orientação. Já os indivíduos com doença falciforme necessitam do encaminhamento para atenção especializada com brevidade para receberem o benefício da detecção precoce. Com isto, a triagem neonatal desvinculada de uma rede assistencial bem planejada não atingirá seu principal benefício que é a redução da mortalidade, melhora na qualidade de vida e a longo prazo redução dos casos da doença.

A triagem é apenas o primeiro passo nesta melhora assistencial, por este motivo a identificação da maior concentração de casos e sua distribuição espacial é de extrema importância na complementaridade deste programa, pois possibilita o planejamento de toda a assistência tanto para os portadores de doença falciforme como para seus familiares.

As hemoglobinopatias, ao contrário da maioria dos erros inatos do metabolismo, são polimorfismos genéticos humanos, ou seja, são alterações genéticas com alta frequência populacional. Consequentemente, todo programa que se proponha a triá-las em escala nacional deve contar com a estrutura necessária, não apenas para confirmar o diagnóstico laboratorial dos recém-nascidos testados, como também, para fornecer o tratamento completo para um grande número de pacientes e o aconselhamento genético especializado para um grande número de famílias (RAMALHO,2003).

A identificação de 3 regiões em Sergipe facilita este planejamento, pontuando as regiões com maior interesse de atuação. Quando da orientação das famílias dos pacientes heterozigotos percebemos a dificuldade em comparecer à orientação na capital do estado, que centraliza a realização dos exames e os profissionais habilitados para orientação. Com os centros de apoio nas regiões de maior coeficiente de incidência de heterozigotos, há possibilidade de planejamento para melhorar a assistência, facilitando o acesso da população.

Estes indivíduos heterozigotos para doença falciforme, embora saudáveis, devem receber orientação sobre sua capacidade de transmitir a característica a seus descendentes, de forma que possam decidir seu futuro reprodutivo. Para isto, identificar onde estão estes grupos facilita a organização de equipes para aconselhamento dos casos TF nas localidades de maior

frequência de heterozigotos para DF, e a longo prazo reduzir os números de casos da doença falciforme, como já ocorrido com outras hemoglobinopatias (HORN, 1986).

Sendo uma doença crônica, deve se considerar que o enfermo crônico é um personagem social com múltiplas necessidades (MINAYO, 1991). Os indivíduos afetados sofrem diversos sintomas graves que podem levá-los a morte precoce ou deixá-los muitas vezes excluídos socialmente e incapazes de levar uma vida normal quando não tratados e acompanhados adequadamente por uma equipe médica multidisciplinar. A realização de centros específicos para o cuidado constante destes pacientes pode significar grande avanço na atenção destes indivíduos.

Infelizmente, essa estrutura ainda não existe de forma homogênea em todo o território nacional e dificilmente será alcançada a curto prazo. Nesse sentido, a informação e o treinamento dos profissionais que já atuam nos postos de saúde e hospitais públicos parece ser a estratégia mais adequada no momento.

O conhecimento dos casos e seu local de residência realizado pela triagem neonatal aliado ao geoprocessamento poderão viabilizar o planejamento da rede necessária para o atendimento destes pacientes com doença falciforme, além de seus familiares que precisam de orientação do ponto de vista reprodutivo.

Devido à dinâmica das doenças hereditárias, os desafios de saúde pública atuais e futuras são dois. Primeiro, os países com altas frequências de HbS precisam estar preparado para fornecer cuidados de saúde para os pacientes com anemia falciforme. Com reduções substanciais nas taxas de mortalidade de crianças menores de cinco anos de idade em muitos países em desenvolvimento, 8 recém-nascidos homozigotos para HbS que teriam anteriormente morrido sem diagnóstico, tem agora mais probabilidade de sobreviver até a idade adulta (WILLIAN, 2009).

Estes países, portanto, precisam saber a extensão do problema e planejar políticas de tratamento eficazes e acessíveis para reduzir a morbidade desses pacientes durante a vida adulta, embora os heterozigotos sejam assintomáticos, é importante educar os portadores sobre o seu estado, para tentar reduzir o futuro nascimento de indivíduos homozigotos, bem como para evitar problemas psicossociais com equívocos ou estigmatização. Tais programas de educação são necessários não só nos países de baixa renda, mas também em países desenvolvidos (PIEL, 2013).



## **7. CONCLUSÃO**

O presente estudo analisou a distribuição espacial dos indivíduos heterozigotos para HbS e observou correlação espacial positiva entre a incidência de casos e a proporção de negros e pardos na população e correlação negativa quando se analisa a proporção de negros na população. Destacando 3 regiões em Sergipe com correlação entre a incidência de HbS e o percentual de negros na população.

Os familiares dos portadores heterozigotos da HbS demonstraram pouco conhecimento sobre a doença e a condição de portador saudável.

A partir destes dados, núcleos de atenção devem ser realizados para atingir o objetivo final da triagem da hemoglobinopatias que é a melhora na assistência à saúde destes pacientes e ênfase na educação dos pacientes e seus familiares sobre a doença e a condição de traço falciforme.

## REFERÊNCIAS

- ADORNO, E. V.; COUTO, F. D.; MOURA NETO, J. P.; MENEZES, J. F.; RÊGO, M.; REIS, M. G.; ET AL. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad.Saúde Pública*. 2005, 21 (1): 292-8.
- AKODU, S. O.; DIAKU-AKINWUMI, I. N.; NJOKANMA, O. F. Age At Diagnosis Of Sick Cell Anaemia In Lagos, Nigeria. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*. [www.mjhid.org](http://www.mjhid.org) ISSN 2035-3006.
- ALMEIDA, A. S.; MENDRONHO, R.A.; VALENTIA, L.I.O. Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev. Saúde Pública* vol.43 no.4 São Paulo, 2009.
- ALMEIDA, E. *Econometria espacial aplicada*. Campinas, SP: Editora Almedina, 2012.
- ANDRADE, C.L.T.; SZWARCOWALD C.L. Análise espacial da mortalidade neonatal precoce no Município do Rio de Janeiro, 1995-1996. *Cadernos de Saúde Pública*, v.17, nº 5, p. 1199-1210, 2001.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geographical Analysis*. Volume 27, Issue 2, pages 93–115, April 1995.
- ARAÚJO, M. C.; SERAFIM E. S.; de CASTRO JR, W. A.; de MEDEIROS, T. M. Prevalence of abnormal hemoglobins in newborn in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. *Cad.Saúde Pública*. 2004, 20 (1): 123-8.
- BANDEIRA, F. M. G.; SANTOS, M. N. N.; BEZERRA, M. A.; GOMES, Y. M.; ARAÚJO, A. S.; BRAGA, M. C.; SOUZA, W. V.; ABATH, F. G. C. Family screening for HBB\*S gene and detection of new cases of sickle cell trait in Northeastern Brazil. *Rev Saúde Pública* 2008;42(2):234-41.
- BARCELLOS, C.; BASTOS, F.I. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? *Cadernos de Saúde Pública*, nº 12, v. 3, p. 389-397, 1996.

BISQUERRA, R.; SARRIERA, J. C.; MARTÍNEZ, F. Introdução à estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. Porto Alegre: Artmed, 2004. 254p.

BOMBARD, Y.; MILLER, F.A.; HAYEEMS, R. Z.; WILSON, B. J.; CARROLL, J. C.; PAYNTER, M.; LITTLE, J.; ALLANSON, J.; BYTAUTAS, J. P.; CHAKRABORTY, P. Health-care providers' views on pursuing reproductive benefit through newborn screening: the case of sickle cell disorders. *European Journal of Human Genetics* (2012) 20, 498–504.

BONINI-DOMINGOS, C.R.; BONINI-DOMINGOS, A. C.; CHINELATO, A. R. et al. Interação entre Hb C [beta6(A3)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, Jun 2003, vol.25, no.2, p.118-121. ISSN 1516-8484.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa nacional de Triagem Neonatal. Brasília:MS; outubro de 2012.[<http://portal.saude.gov.br>].

CÂMARA, G. et al. Análise espacial e geoprocessamento. INPE2001 [livro na Internet] Disponível em:<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/index.html>. Acesso em: 29. nov. 2009.

CAMERON, D.; JONES, G. John Snow, the Broad street pump and modern epidemiology. *Int. J. Epidemiol.*, 12: 396-3, 1983.

CANÇADO, R.; JESUS, J. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29:204-6.

CAVALCANTI, J. M.; MAIO, M. C. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. *História, Ciências, Saúde* v.18, n.2, abr.-jun. 2011, p.377-406.

CLARKE, G. M.; HIGGINS, T. N.. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem* 2000 46(8 Pt 2):1284-90.

CLIFF, A. D.; ORD, J. K. Spatial processes: Models and applications, . Pion Limited, London, 1981.

DAUDT, L. E.; ZECHWAISTER, D.; PORTAL, L.; SILLA, L. M.R.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18(3):833-841, mai-jun, 2002.

DEREBAIL, V. K.; NACHMAN, P. H.; KEY, N.S.; ANSEDE, H.; FALK, R. J.; KSHIRSAGAR, A. V. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J AmSocNephrol*. 2010 Mar;21(3):413-7. doi: 10.1681/ASN.2009070705. Epub 2010 Jan 7.

DINIZ, D.; GUEDES, C.; BARBOSA, L.; TAUIL, P. L.; MAGALHÃES, I. Prevalência do traço e da anemia falciforme em recém-nascidos. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25 (1): 188-194.

Di NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, p. 347-354, v.80, n.4, 2004.

DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.V.M. (org.). *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, EMBRAPA, 2004.

FLINT, J.; HARDING, R. M.; BOYCE, A. J.; CLEGG, J. B. The population genetics of the haemoglobinopathies. In: Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *The haemoglobinopathies*, London: Baillière Tindall, 1993. p. 215-62. [Baillière's Clin Haematol; vol. 6].

FRASER, F. C. Genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1974; 26:636-61.

FRÖMMEL, C.; BROSE, A.; KLEIN, J.; BLANKENSTEIN, O.; LOBITZ, S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 695828, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/695828>.

GRIFFITHS, K. D.; RAINE, D. N.; MANN, J. Neonatal screening for sickle haemoglobinopathies in Birmingham. *British Medical Journal* Volume 284 27 March 1982.

GROVER, R.; NEWMAN, S.; WETHERS, D.; ANYANE-YEBOA, K.; PASS, K. Newborn Screening for Hemoglobinopathies: The Benefit beyond the Target. *AJPH* October 1986, Vol. 76, No. 10.

GROVER, R. et al. Current Sickle Cell Screening Program for Newborns in New York City, 1979-1980. *AJPH* March 1983, Vol. 73, No. 3.

GUEDES, C. reproductive decisions and newborn screening: the perspective of female caregivers of children with sickle cell disease. *Ciensaude Colet*. 2012 Sep; 17(9):2367-76.

HAMANN, E. M. et al. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente/ Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, p. 9, 2001.

HENTHORN, J.; ANIONWUY, E.; BROZOVIC, M. Screening cord blood for sickle haemoglobinopathies in Brent. British Medical Journal Volume 289 25 August 1984.

HORN, M. E. C.; DICK, M.; FROST, B.; DAVIS, L. R.; BELLINGHAM, A.; STROUD, C. E.; STUDD, J. W. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. British Medical Journal Volume 292 15 March 1986.

IBGE. Censo Demográfico 2010: Características da População e dos Domicílios: Resultados do universo. [acesso em 23 mar 2013]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>.

ILOZUE, C.; CIPOLOTTI, R.; MELO, C. A. A.; GURGEL, R.; CUEVAS, L. E. Estimating the post-neonatal prevalence of sickle cell disease in a Brazilian Population. Tropical Medicine and Intervention Health. 2010;15(10):1125-1131.

IVO, M. L.; DE ARAÚJO, O. M. R.; BARBIERI, A. R.; CORREA FILHO, R. A. C.; PONTES, E. R. J. C.; BOTELHO, C. A. O. Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36 (1):14-18.

JOYANES, B.; MORO, M.; ROPERO, P.; BRICEÑO, O.; DULÍN, E.; VILLEGAS, A. Hemoglobinopathies screening in a cohort of newborns in the Community of Madrid. Med Clin (Barc). 2006;126(8):290-2.

JULIÁN, E. C.; INIGUEZ, E. D.; SOLER, M. G.; LEIRADO, M. A.; GARCÍA, P. G.; BIELER, C. B.; BELLÓN CANO, J. M.; ARIAS, M. G.; LÓPEZ, A. C. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. An Pediatr (Barc). 2007;66(4):382-6.

KAI, J.; ULPH, F.; CULLINAN, T.; QURESHI, N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57).

KARNON, J.; ZEUNER, D.; ADES, A.E.; EFIMBA, W.; BROWN, J.; YARDUMIAN, A. The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. *Journal of public health Medicine* vol. 22, nº 4, pp. 500-511.

KAYE, C. Committee on Genetics. Introduction to the Newborn Screening Fact Sheets. [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1782](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1782) doi:10.1542/peds.2006-1782.

KMIETOWICZ, Z. Screening for sickle cell disease and thalassaemia saving lives. *BMJ* Volume 329 10 July 2004.

LAIRD, L.; DEZATEUX, C.; ANIONWU, E. N. Neonatal screening for sickle cell disorders: what about the carrier infants? *BMJ* 1996;313:407-11.

LARSON, R.; FARBER, B. *Estatística aplicada*. 4ªed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2010. 638p.

LAPA, T. et al. Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. *Cadernos de Saúde Pública*; v.17, p.1153-62, 2001.

LOCOCK, L.; KAI, J. Parents' experiences of universal screening for haemoglobin disorders: implications for practice in a new genetics era. *British Journal of General Practice* 2008; 58: 161–168.

LOVETT, D. A.; POOTS, A. J.; CLEMENTS, J. T. C.; GREEN, S. A.; SAMARASUNDERA, E.; BELL, D. Using geographical information systems and cartograms as a health service quality improvement tool. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology* 10 (2014) 67–74.

MAGALHÃES, G. B. O uso do geoprocessamento e da estatística nos estudos ecológicos em epidemiologia: o caso da dengue em 2008 na região metropolitana de Fortaleza. *Hygeia* 8(15): 63 - 77, Dez/2012.

MEDEIROS, A. Autocorrelação Espacial: Mapas de Cluster no ArcGIS. Como usar correlação espacial para fazer mapas com clusters, 2016. Disponível em: <http://andersonmedeiros.com/como-fazer-mapas-de-cluster-no-arcgis/>. Acesso em 10 de junho de 2016.

MCKUSICK, V( President, Ad Hoc Committee on Genetic Counseling – American Society of Human Genetics – ASHG): Genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1975;27:240-2.

MILNE, R. I. G. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. *BrMedJ* 1990;300:371-4.

MINAYO, M. C. S. Abordagem antropológica para avaliação de políticas Sociais. *Revista de Saúde Pública.* v.25, n.3, p. 233-238, 1991.

MORAN, P. A. P. The Interpretation of Statistical Maps. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* Vol. 10, No. 2 (1948), pp. 243-251.

MOTT, L. R. B. Sergipe Del Rey: População economia e sociedade. Aracaju; Fundesc, 1986.

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. Sickle cell trait – heterozygous for the hemoglobin S. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(3):223-225.

NAKHAPAKORN, K.; TRIPATHI, N. An information value based analysis of physical and climatic factors affecting dengue fever and dengue haemorrhagic fever incidence. *Int J Health Geogr*, p. 4-13, 2005.

NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na Anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v.22, n.1, p.05-22, 2000.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Doença das Células Falciformes. São Paulo: Sarvier, 2004. v. 1. 224.

OLIVEIRA, F. Saúde da população negra: Brasil 2001. Brasília: Organização pan Americana da Saúde; 2003. [[HTTP://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0081.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0081.pdf)]

PAIVA e SILVA, R. B.; RAMALHO, A. S. Riscos e benefícios da triagem genética. O traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. Cadernos de Saúde Pública, 1997, 13:285-294.

PAIXÃO, M. C.; FERRAZ, M. H.; CUNHA, J. J. N.; VIANA, M. B.; LIMA, J. M. Reliability of isoelectrofoc using for detection of HbS, HbC and HbD in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. Hemoglobin 2001; 25: 297-303.

PIEL, F.B.; PATIL, A. P; HAY, S. I. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. Nat Commun. 2010 Nov 2; 1: 104.

PIEL, F. B.; PATIL, A. P.; HOWES, R. E.; NYANGIRI, O. A.; GETTING, P. W.; DEWI, M.; TEMPERLEY, W. H.; WILLIAMS, T. N.; WEATHERALL, D.J.; HAYA, S. I. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet.2013 Jan 12; 381(9861): 142–151.

PIEL, F. B.; TATEM, A. J.; WEATHERALL, D.J. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. Lancet Glob Health. 2014 Feb; 2(2): e80–e89.

PINA NETO, J. M. Aconselhamento Genético. Jornal de Pediatria - Vol. 84, Nº 4 (Supl), 2008.

PINHEIRO, L. S.; GONÇALVES, R. P.; TOMÉ, C. A.; ALCANTARA, A. E.; MARQUES, A. R.; SILVA, M. M. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. Ver. Bras. ginecol. Obstet. 2006; 28 (2): 122-5.

RAMALHO, A. S.;MAGNA L. A. et al. A portaria nº822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglinopatias em saúde pública no Brasil. Cad Saúde Pública2003 19(4):1195-99.



RAMALHO, A. S.; GIRALDI, T.; MAGNA, L. A. Estudo genético-epidemiológico da hemoglobina S em uma população do Sudeste do Brasil. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(2):89-94.

ROGERSON, P. A. Métodos estatísticos para geografia: um guia par o estudante. Ed. Porto Alegre, RS: Bookman, 2012.

ROSS, L. F. Newborn screening for sickle cell disease: whose reproductive benefit? *European Journal of Human Genetics* (2012) 20, 484–485; doi:10.1038/ejhg.2011.191; published online 9 November 2011.

SAENZ, G. F.;ALTAFULLA, M.;SANCHO, G.; SALGADO, M. Hemoglobinas anormales y talasemias en Costa Rica, otros países de Centro america y Panama. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*;105(2), ago. 1988.

SANATI, N. A.; SANATI, M. Growing interest in use of geographic information systems in health and healthcare research: a review of Pub Med from 2003 to2011. *J R Soc Med* 2013; 0: 1–3.

SANTOS, S. M.; PINA, M. F.; CARVALHO, M. S. Conceitos básicos de sistema de informação geográfica e cartografia aplicados à saúde. Brasília: Organização Pan-americana de Saúde / Ministério da Saúde, 2000, 122p.

SCHMIDT, R. Hemoglobinopathy Screening Approaches to Diagnosis, Education, and Counseling. *AJPH AUGUST*, 1974, Vol. 64, No. 8.

SEONE, C. H. L.; WÜNSCH FILHO, V. Mortalidade por leucemias relacionada à industrialização. *Rev.Saúde Pública*, v. 36, nº 4, São Paulo, 2002.

SILVA, C. A. et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: análise de uma série de casos. *Rev Paul Pediatr.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.08.001>.

SMELTZER, M. P.;NOLAN, V.G.;YU, X.;NOTTAGE, K. A.;DAVIS, B. A.;YANG, Y.;WANG, W. C.;GURNEY, J. G.; HANKINS, J.S. Birth Prevalence of Sick Cell Trait and Sick Cell Disease in Shelby County, TN. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jun;63(6):1054-9. doi: 10.1002/pbc.25936. Epub 2016 Feb 12.

SOARES, L. F.; ROCHA, O. A. M. S.; OLIVEIRA, E. H.; VIEIRA, J. F. P. N. Neonatal screening in the state of Piauí: na urgent need – a study on the prevalence of sickle cell disease in newborns. *Ver. Brás. hematol. Hemoter*. 2012; 34 (5): 392-3.

SONATI, M. F.; COSTA, F. F. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr (Rio J)* 2008 84(4Suppl):40-51.

SOMMER, C. K.; GOLDBECK, A. S.; WAGNER, S. C.; CASTRO, S. M. Triagem Neonatal para hemoglobinopatia, experiência de um ano na rede pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22: 1709-14.

STREETLY, A.; CLARKE, M.; DOWNING, M.; FARRAR, L.; FOO, Y.; HALL, K.; KEMP, H.; NEWBOLD, J.; WALSH, P.; YATES, J.; HENTHORN, J. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003–2005. *J Med Screen* 2008;15:9–13 DOI: 10.1258/jms.2008.007063.

STREETLY, A.; LATINOVIC, R.; HENTHORN, J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005e07. *J ClinPathol*2010;63:626e629. doi:10.1136/jcp.2010.077560.

TOMÉ-ALVES, R.; MARCHI-SALVADOR, D. P. et al. Hemoglobina AS/Alfa Talassemia importância diagnóstica. *Rev Bras Hemat Hemot* 2000 22(3):394-9.

TOWNES, P. L. Newborn Screening: A Potpourri of Policies. *AJPH* October 1986, Vol. 76, No. 10.

TSARAS, G.; OWSURU-ANASAH, A.; BOATENG, F. O.; AMOATENG-ADJEPONG, Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am j Med*. 2009; 122 (6): 507-12.

VIVAS, W. L. P.; REBOUÇAS, D. S.; FABBRO, A. L. P.; CIPOLOTTI, R. Heterozigose para hemoglobinopatia em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. *Revista Brás. de Hematologia e Hemoterapia*. 2006; 28, 284-287.

WATANABE, A. M.; PIANOVSKI, M. A. D.; ZANIS NETO, J.; DOMINGOS, M. T.; WITTIG, E. O. Prevalência da Hemoglobinopatia S no estado do Paraná , Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad.SaúdePública*.2008, 24 (5): 993-1000.

WEINREICH, S. S.; LANGE-DE KLERK, E.S.; RIJMEN, F.; CORNEL, M. C.; KINDEREN, M.; PLASS, A. N. Raising awareness of carrier testing for hereditary haemoglobinopathies in high-risk ethnic groups in the Netherlands: a pilot study among the general public and primary care providers. *BMC Public Health* 2009, 9:338. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/338>.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B..Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001 79(8):704-12.

WILKIE, T. Projeto Genoma Humano. Um Conhecimento Perigoso. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1994.

WILLIAMS, T. N.; UYOGA, S.; MACHARIA, A. Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study.*Lancet*. 2009;374:1364–1370.

YAWN, B. P.; BUCHANAN, G. R.; AFENYI-ANNAN, A. N.; BALLAS, S. K.; HASSELL, K. L.; JAMES, A. H.; JORDAN, L.; LANZKRON, S. M.; LOTTENBERG, R.; SAVAGE, W. J.; TANABE, P. J.; WARE, R. E.; MURAD, M. H.; GOLDSMITH, J. C.; ORTIZ, E.; FULWOOD, R.; HORTON, A.; JOHN-SOWAH, J. Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

ZAGO, M. A. Considerações gerais In: Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente/ Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

## APÊNDICE A

Nome da mãe:

**Grau de parentesco** do responsável( ) mãe ( ) pai ( ) avó ( ) tio ( ) outros

**Idade** do responsável:

**Raça**( ) branca ( ) parda ( ) negra ( ) amarela

**Estado civil** do responsável( ) solteiro ( ) casado ( ) viúva ( ) separado

**Escolaridade**

( ) alfabetizado ( ) primário ( ) ginásio ( ) ensino médio incompleto

( ) ensino médio completo ( ) ensino superior

**Plano de Saúde**( ) SUS ( ) outros

**1.** Durante o pré-natal teve orientação sobre a realização do teste do pezinho?

( ) sim ( ) não

**2.** Já ouviu falar sobre doença falciforme ou traço falciforme?

( ) sim ( ) não

**3.** Tem algum familiar com doença ou traço falciforme?

( ) não ( ) sim

**Se sim, quem?**

pais( )

Irmãos( )

Avós( )

Tios( )

Outros( )

**4.** A anemia falciforme é uma doença grave ( ) sim ( ) não

**5.** A anemia falciforme passa de pai para filho ( ) sim ( ) não

**6.** A anemia falciforme é uma doença incurável ( ) sim ( ) não

**7.** A anemia falciforme causa anemia grave ( ) sim ( ) não

**8.** O portador de traço falciforme não tem sintoma( ) sim ( ) não

## ANEXO A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a) \_\_\_\_\_ para participar da Pesquisa " Estudo dos indivíduos heterozigotos para doença falciforme identificados na triagem neonatal em Sergipe", sob a responsabilidade da pesquisadora Msc Débora Cristina Fontes Leite, a qual pretende avaliar o conhecimento sobre a doença falciforme em familiares de lactentes heterozigotos identificados pela triagem neonatal em Sergipe.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de preenchimento de questionário antes e após palestra sobre a doença falciforme.

O risco decorrente de sua participação na pesquisa é de dedicação de em torno de 40 minutos, não havendo risco para saúde, o qualquer procedimento invasivo. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a construção de estratégias de educação em saúde.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Rua Cláudio Batista sem número, bairro Sanatório, Aracaju-SE - Hospital Universitário, pelo telefone (79) (99955-0511), ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFS, no mesmo endereço.

#### Consentimento Pós-Informação

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Data: \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ \_\_\_\_